



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**A PRÓXIMA GERAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE DIAGNÓSTICO  
MOLECULARES IN-VITRO PORTÁTEIS PARA A DETECÇÃO DE  
MARCADORES BIOLÓGICOS**

Trabalho submetido por  
**Helena Marianna Dias Droste**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Junho de 2017**



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **A PRÓXIMA GERAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE DIAGNÓSTICO MOLECULARES IN-VITRO PORTÁTEIS PARA A DETECÇÃO DE MARCADORES BIOLÓGICOS**

Trabalho submetido por  
**Helena Marianna Dias Droste**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Pedro Oliveira**

**junho de 2017**

“a necessidade é a mãe de toda a invenção”

Platão



## **Resumo**

Ao longo dos anos, o desenvolvimento da tecnologia tem permitido o sucessivo melhoramento de dispositivos capazes de ajudar no diagnóstico, prevenção, monitorização e tratamento de doenças, no sentido de definir qual a terapêutica mais adequada ao tratamento dos pacientes, de forma eficaz e com a intenção de melhorar a sua qualidade de vida.

Um dos métodos eficazes para diagnosticar rapidamente os pacientes em locais de prestação de cuidados de saúde são os dispositivos POCT. A Indústria Farmacêutica tem procurado explorar o potencial deste género de dispositivos médicos, garantindo assim a sua segurança e qualidade com vista a um melhor desempenho. Desta forma, verificam-se grandes evoluções tecnológicas neste setor da saúde, de modo a abranger cada vez mais patologias diferentes.

O objetivo deste trabalho é dar a conhecer o que são os dispositivos POCT, como se classificam, em que situações se utilizam, em que metodologias científicas se baseiam, quais os dispositivos que já existem no mercado e os que estão a ser explorados para comercialização num futuro próximo, tanto para utilização em locais de prestação de cuidados de saúde (como hospitais, clínicas, centros de saúde, farmácias, entre outros), como pelo próprio utente.

Os dispositivos POCT são um recurso de tecnologia biomédica muito útil, pois permitem diminuir o tempo para a obtenção de diagnósticos e, por conseguinte, reduzem muitas das etapas que, recorrendo a métodos tradicionais como os laboratórios, não seria possível evitar. Por outro lado, estes recursos tecnológicos estão em constante desenvolvimento, alguns ainda recentes, obrigando a que a formação dos profissionais que os manuseiam deva ser consistente. No entanto, o facto de cada vez mais doentes quererem diagnosticar e controlar as suas próprias condições médicas, torna importante o controlo e supervisão aquando da sua dispensa.

**Palavras-chave:** Dispositivos POCT, diagnóstico, futuro, tecnologia

## **Abstract**

Over the years, the development of technology has allowed the successive improvement of devices capable of assisting in the diagnosis, prevention, monitoring and treatment of diseases, in order to define the most appropriate therapy for the treatment of patients, in order to improve their quality of life.

One of the effective methods for quickly diagnosing patients in health care settings is the POCT devices. The Pharmaceutical Industry has sought to exploit the potential of this type of medical device, thus ensuring its safety and quality for better performance. This way, there will be great technological developments in this health sector, so as to cover more and more different pathologies.

The aim of this work is to make known what the POCT devices are, how they are classified, in what situations they are used, which scientific methodologies are they based on, which devices already exist in the market and which are being exploited for commercialization in the near future, in places that provide health care assistance like in POCT (such as hospitals, clinics, health centres, pharmacies, among others), as well as by the user himself.

POCT medical devices are a very useful medical technology, because they allow to spend less time to obtain a diagnostic, and thus reduce many of the steps that could not be avoided using traditional methods such as laboratories. On the other hand, these technological resources are constantly developing, some still recent, so the training of the professionals who handle them must be consistent. However, the fact that more and more patients want to diagnose and control their own medical conditions makes control and supervision important when these devices are dispensed.

**Key-words:** POCT devices, diagnosis, future, technology.

## Índice Geral

Resumo .....	1
Abstract.....	2
Índice Geral .....	3
Índice de Figuras .....	4
Índice de Tabelas .....	5
Lista de abreviaturas .....	6
1. Introdução .....	9
1.1 - Objetivos .....	9
1.2 - Breve contextualização de conceitos.....	9
1.2.1 - Biomarcadores.....	9
1.2.2 - Testes de diagnóstico rápidos.....	10
1.2.3 - Dispositivos de POCT.....	11
1.3 - Estrutura do trabalho .....	14
2. Desenvolvimento do tema .....	15
2.1 - Biomarcadores.....	15
2.1.1 - Tipologia dos Biomarcadores .....	15
2.1.2 - Técnicas atuais utilizadas em dispositivos POCT.....	17
2.1.2.1 - Biomarcadores em Ensaio de Fluxo Lateral.....	22
2.1.2.2 - Técnicas de amplificação de material genético.....	26
2.1.2.3 - Nanomateriais para a detecção de biomarcadores .....	27
2.2 - POCT.....	31
2.2.1 - Características dos POCT .....	31
2.2.2 - Exames laboratoriais - portabilidade.....	32
2.2.3 - Vantagens e desvantagens dos POCT .....	36
2.3 - Próxima geração dos POCT .....	42
2.3.1 - Testes de diagnóstico ideais .....	42
2.3.2 Futuro dos dispositivos POCT na medicina .....	43
2.3.2.1 - Novas tendências para o futuro .....	48
2.3.3 - Importância dos dispositivos POCT nas farmácias.....	52
2.3.3.1 - Dispositivos POCT utilizados nas farmácias – tendências para o futuro .....	54
3. Conclusões.....	58
Bibliografia.....	61
Anexo .....	66

## Índice de Figuras

Figura 1 - Exemplos de equipamentos portáteis de diagnóstico <i>in vitro</i> .....	13
Figura 2 - Biomarcador de dose interna das substâncias químicas, para as quais o principal mecanismo de interação ocorre através da interação molecular ..	16
Figura 3 - O biossensor que serve de base de análise em muitos dos dispositivos POCT .....	18
Figura 4 – Princípio da microdialise para a medição do nível de analitos do tecido subcutâneo .....	21
Figura 5 - Esquema do formato sanduíche dos Ensaio de Fluxo Lateral.....	24
Figura 6 - Esquema do formato competitivo dos Ensaio de Fluxo Lateral.....	25
Figura 7 - Esquema do formato multiplex dos Ensaio de Fluxo Lateral para detecção simultânea de tipos do vírus do papiloma humano.....	26
Figura 8 - Nanossensor de fluorescência baseado na reação enzimática de clivagem do PSA usando um complexo Au-péptidos-FITC .....	29
Figura 9 - Nanorods multibloco compostos de Ouro e Prata para a detecção da dopamina. O crescente número de junções entre os blocos de Prata e de Ouro aumenta a sua sensibilidade .....	30
Figura 10 - Sistema de sensor de dopamina de três elétrodo por um elétrodo modificado de nanopartícula de Ouro com a célula dopaminérgica.....	31
Figura 11 - Processo dos exames clínicos nas situações de pacientes ambulatoriais com uso do laboratório central <i>versus</i> métodos POCT .....	39
Figura 12 - Medicina preventiva através da detecção precoce de doenças crónicas com uso de métodos simples de POCT .....	44
Figura 13 - Princípio da detecção colorimétrica para sequências de ácido nucleico .....	47
Figura 14 - Diagrama de blocos conceptual que representa um registo de saúde eletrónico, que recolhe dados através de 3 fontes.....	49



## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Parâmetros disponíveis de métodos de POCT com tiras-teste .....	19
Tabela 2 - Exemplos de dispositivos POCT descartáveis .....	19
Tabela 3 - Exemplos de dispositivos POCT de bancada .....	20
Tabela 4 - Vantagens e desvantagens dos Ensaios de Fluxo Lateral.....	22
Tabela 5 - Classes de risco dos dispositivos médicos <i>in vitro</i> .....	32
Tabela 6 - Algumas oportunidades para a utilização de dispositivos POCT.....	35
Tabela 7 - Lista de parâmetros relevantes ou em desenvolvimento utilizados em dispositivos POCT .....	41
Tabela 8 - Características desejáveis num dispositivo POCT .....	43
Tabela 9 - Testes emergentes futuros .....	51

## Lista de abreviaturas

ACR	<i>Albumin/creatinine ratio</i> (em português, Relação albumina/creatina)
ACT	<i>Activated clotting time</i> (em português, Tempo de coagulação ativado)
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i> (em português, Hormona paratiroideia)
ADME	<i>Absorption, distribution, metabolism, and excretion</i> (em português, Absorção, distribuição, metabolismo e excreção)
Ag	Símbolo do elemento químico Prata (do Latim, <i>Argentum</i> )
ALAT	<i>Alanine transaminase</i> (em português, ALT - Alanina aminotransferase)
anti-MCV	<i>Autoantibodies against mutated citrullinated vimentin</i> (em português, Anticorpos contra a vimentina citrulinada mutada)
aPTT	<i>Activated partial thromboplastin time</i> (em português, Tempo de protrombina parcial ativada)
ASAT	<i>Aspartate transaminase</i> (em português, Aspartato aminotransferase)
Au	Símbolo do elemento químico Ouro (do Latim, <i>Aurum</i> )
BE	<i>Base excess</i>
BGA	<i>Blood gas analysis</i> (em português, Gasometria arterial)
Ca <sub>ion</sub> <sup>++</sup>	Catão do cálcio
CD4+	<i>T helper cells</i>
CHE	<i>Cholinesterase</i> (em português, Colinesterase)
CK	<i>Creatine kinase</i> (em português, Creatina Quinase)
CKMB	<i>Creatine kinase myocardial band</i>
Cl <sup>-</sup>	Ião do cloreto
CRP	<i>C-reactive protein</i> (em português, Proteína c-reativa)
CTC	<i>Circulating tumor cell</i>
cTnI	<i>Cardiac troponins I</i> (em português, Troponina cardíaca I)
cTnT	<i>Cardiac troponins T</i> (em português, Troponina cardíaca T)
DCT	Direct to consumer testing (em português, Testes diretos para consumidores)
D-dímero	D-dímero
DIV	Diagnósticos <i>in vitro</i>
DMDIV	Dispositivo Médico de Diagnóstico <i>in vitro</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (em português, ADN - Ácido desoxirribonucleico)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (em português, Ensaio de imunoabsorção enzimática)
FGF-23	<i>Fibroblast growth Factor 23</i> (em português, Fator de crescimento fibroblástico 23)
FITC	<i>Fluorescein isothiocyanate</i> (em português, Isotiocianato de fluoresceína)
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i> (em português, Hormona folículo-estimulante)
GGT	<i>Gamma-glutamyltransferase</i> (em português, Gamaglutamiltransferase) [também Gama-GT]

Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina A1c [também Hemoglobina glicosilada]
HCG	<i>Human chorionic gonadotrophin</i> (em português, Gonadotrofina coriônica humana)
hCG	teste de gravidez
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Fórmula química do Bicarbonato
HDA	<i>Helicase-dependent amplification</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i> (em português, Lipoproteína de alta densidade)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (em português, VIH - Vírus da imunodeficiência humana)
hsCRP	<i>High-sensitivity C-reactive protein</i> (em português, Proteína c-reativa de alta sensibilidade)
IEH	<i>Institute for Environment and Health</i>
IgE	Imunoglobulina E
IGFBP7	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 7</i>
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	<i>Interleukin 6</i> (em português, Interleucina 6)
IL-8	<i>Interleukin 8</i> (em português, Interleucina 8)
INR	<i>International normalized ratio</i> (em português, Índice internacional normalizado)
K <sup>+</sup>	Catão do Potássio
KIM-1	<i>Kidney injury molecule-1</i>
LAMP	<i>Loop-mediated isothermal amplification</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i> (em português, Lipoproteína de baixa densidade)
LFA	<i>Lateral flow assays</i> (em português, Ensaio de fluxo lateral)
L-FABP	<i>Liver fatty acid-binding protein</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> (em português, Hormona luteinizante)
Li	Símbolo do elemento químico Lítio (do Grego, <i>Lithos</i> )
LOC	<i>Lab on a chip</i> (em português, sistema micro-analítico-total (microTAS) ou dispositivo de microfluidos)
MA	Microalbumina
MCV	<i>Mutated citrullinated vimentin</i> (em português, Vimentina citrulinada mutada)
Mg <sub>ion</sub> <sup>++</sup>	Catão do Magnésio
mHealth	<i>Mobile Health</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistant staphylococcus aureus</i> (em português, SARM - <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina)
Na <sup>+</sup>	Catão de Sódio
NASBA	<i>Nucleic acid sequence base amplification</i>
NAT	<i>Nucleic acid test</i> (em português, Teste de ácido nucleico)
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
nm	Nanómetro (unidade de medida)

NT-proBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i> (em português, N-terminal da pró-hormona do peptídeo natriurético do tipo B)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC-12	Designação das células que secretam dopamina
pCO <sub>2</sub>	<i>Partial pressure of carbon dioxide</i> (em português, Pressão parcial de gás carbónico no sangue arterial)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (em português, Reação em cadeia da polimerase)
PCT	<i>Procalcitonin</i>
pH	<i>Potential of hydrogen</i>
PIIGF	<i>Placental growth factor</i> (em português, Fator de crescimento da placenta)
pO <sub>2</sub>	<i>Partial pressure of oxygen</i> (em português, Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial)
POCT	<i>Point of care testing</i>
PSA	<i>Prostate-specific antigen</i> (em português, Antígeno específico da próstata)
PT	<i>Prothrombin time</i> (em português, Tempo de protrombina)
PTH	<i>Parathyroid hormone</i> (em português, Hormona da paratiroide)
RCA	<i>Rolling circle amplification</i> (em português, Replicação por círculo rolante)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (em português, ARN - Ácido ribonucleico)
RPA	<i>Recombinase polymerase amplification</i>
RSV	<i>Respiratory syncytial virus</i> (em português, VSR - Vírus sincicial respiratório) [também HRSV]
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i> (em português, reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase)
SAA	<i>Serum amyloid A</i>
SARS	<i>Severe acute respiratory syndrome</i> (em português, Síndrome respiratória aguda grave)
sCD40	Ligando sCD40
SDA	<i>Strand displacement amplification</i>
SPR	<i>Surface plasmon resonance</i>
TAS	<i>Total analysis systems</i>
TAT	<i>Turnaround time</i>
TG	Triglicérido
TIMP-2	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinases 2</i>
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (em português, Hormona estimulante da tiróide)
YKL-40	Também CHI3L1 <i>Chitinase-3-like protein 1</i>

## 1. Introdução

A existência de dispositivos médicos é de extrema importância na área da saúde, assim como a sua capacidade de inovação, contribuindo para a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde e sua eficácia. Dada a crescente exigência de manter ou fazer evoluir as condições de saúde dos doentes e a necessidade de resposta por parte dos médicos em proporcionar análises clínicas mais rápidas, bem como resultados mais precisos e abrangentes, com o intuito de diagnosticar e tratar o paciente de um modo eficaz, verifica-se a necessidade de desenvolver dispositivos e ferramentas que proporcionem decisões clínicas de carácter mais exato e concreto, adaptado a cada necessidade (St-Louis, 2000).

### 1.1 - Objetivos

Este trabalho tem como principal objetivo a realização de uma revisão de literatura assente na informação disponível sobre os dispositivos médicos POCT existentes e aferir o futuro e evolução desses dispositivos, de forma a superarem algumas contingências existentes. Para este efeito, efetuou-se uma revisão da literatura nas bases de dados eletrónicas *PubMed*, *Scielo*, Google académico e *B-on*.

### 1.2 - Breve contextualização de conceitos

Considerando que o presente estudo pretende abordar a próxima geração de dispositivos portáteis de diagnóstico molecular *in vitro* para a deteção de marcadores biológicos, é fundamental aprofundar, em primeiro lugar, os conceitos mais básicos e intrínsecos a esta temática: os biomarcadores, os testes de diagnóstico rápidos e o POCT.

#### 1.2.1 - Biomarcadores

Os biomarcadores (ou indicadores biológicos) consistem numa ferramenta muito importante para a avaliação dos níveis de exposição, bem como para o estabelecimento

de vários valores de referência para a mesma, visto que podem ser intermediários entre a exposição e a manifestação clínica da doença em si. Assim, os biomarcadores não consistem em indicadores de uma doença ou processo tóxico por si só, dado que, na grande maioria das situações, apenas apresentam informações acerca da exposição do organismo, constituindo-se, então, enquanto informador complementar aos programas de vigilância do estado de saúde.

Os biomarcadores podem ser utilizados para vários propósitos, dividindo-se em três categorias possíveis: biomarcadores de exposição, de efeito e de suscetibilidade. Permitem identificar e quantificar substâncias que existam no organismo, quer sejam endógenas ou exógenas, fornecendo ao profissional de saúde dados sobre o estado de saúde do paciente, dependendo da finalidade do estudo (Amorim, 2003).

### **1.2.2 - Testes de diagnóstico rápidos**

Desde há cerca de três décadas que a tecnologia tem tido avanços contínuos no desenvolvimento de dispositivos médicos. Os testes de diagnóstico rápidos, ou dispositivos POCT, têm como principal característica a vantagem de poderem ser utilizados junto ao paciente, com o intuito de obter informações sobre o seu estado de saúde, permitindo ao profissional de saúde obter resultados rapidamente e, desta forma, facilitar decisões clínicas fora do contexto laboratorial. Estes aparelhos têm vindo a tornar-se sucessivamente mais sofisticados e com capacidade de abranger cada vez mais parâmetros de análise (St John, 2010; Francis & Martin, 2010).

Tendo em conta a necessidade de garantir mais facilmente cuidados de saúde a todos os pacientes, os dispositivos POCT trouxeram vários benefícios para o setor da saúde, devido à grande variedade de potencial tecnológico em que podem ser aplicados. É possível identificar quatro áreas distintas em que estes dispositivos são habitualmente utilizados: em casa (normalmente pelo próprio paciente ou por um cuidador); na comunidade (sobretudo nas farmácias); nas consultas de acompanhamento de medicina geral e familiar (consultórios médicos); em unidades de cuidados críticos (serviços de urgência e até em veículos de transporte de emergência) (St John, 2010). No entanto, apesar de estes aparelhos poderem ser utilizados em contextos diferentes, é importante garantir a qualidade dos resultados obtidos, de modo a não comprometer os cuidados clínicos do paciente (Gill & Shephard, 2010).

De forma a acompanhar as expectativas estabelecidas para o futuro dos dispositivos POCT, estão a ser feitos esforços para a simplificação adicional dos procedimentos de ensaio, com o desenvolvimento de tecnologias mais simples, miniaturizadas e sensíveis. A portabilidade destes dispositivos é um dos aspetos mais importantes a considerar, já que podem ser utilizados tanto em consultórios médicos, como nas condições mais extremas, em áreas remotas e de difícil acesso (por exemplo, em operações militares e até em naves espaciais). Outro motivo importante para o uso deste género de testes em consultórios médicos e em situações de emergência é a rapidez na obtenção dos resultados (TAT – *turn around time*), diminuindo a quantidade de tempo de espera e permitindo ao médico um papel mais ativo no processo de diagnóstico (Lode, 2005).

Estes testes de diagnóstico comportam na sua tecnologia meios de garantir a qualidade de controlo dos resultados. No entanto, por serem de fácil utilização, espera-se que profissionais não especializados em laboratório sejam capazes de os interpretar. Para além disso, a capacidade de capturar e transmitir eletronicamente a informação para um ponto de gestão central também é importante para a diminuição de erros pós-analíticos (Luppa, Müller, Schlichtiger & Schlebusch, 2011). Por outro lado, grande parte dos operadores destes dispositivos efetuam autotestes sem terem formação adequada para interpretar os resultados em conformidade com os requisitos de qualidade de um laboratório (Francis & Martin, 2010).

A importância da utilização dos testes de diagnóstico rápidos POCT também está relacionada com o facto de estes poderem ser utilizados na monitorização de doenças crónicas (como a diabetes, a insuficiência cardíaca ou a esclerose múltipla, entre outras), possibilitando uma maior qualidade do tratamento, através da promoção de autocuidados, da educação do paciente e de cuidados de saúde primários oportunos e eficientes, de forma a minimizar efeitos adversos. Este tipo de estratégia promove uma melhor adesão à terapêutica, o controlo dos sintomas e a ação atempada em situações de alterações clínicas precoces (Price & Kricka, 2007).

### **1.2.3 - Dispositivos de POCT**

Por último, o conceito dos dispositivos POCT está diretamente relacionado com os testes de diagnóstico rápidos, uma vez que permitem a realização de testes fora do contexto laboratorial, junto ao paciente e de forma imediata. Estes dispositivos

destinam-se a analisar produtos biológicos de fácil obtenção (como o sangue, a urina ou a saliva, entre outros) e são muito úteis em situações de emergência ou até mesmo em consultório, se o médico necessitar de ter acesso aos resultados antes de a consulta terminar (Hicks, 2011).

Os POCT apresentam inúmeras aplicações, sendo os mais requisitados atualmente os testes de coagulação, de hematologia (como a hemoglobina e o hematócrito), de gravidez e de doenças infecciosas (hepatites, HIV, entre outros) (Kehrer & James, 2016).

A utilização apropriada dos dispositivos POCT tem várias vantagens e benefícios, permitindo a obtenção de resultados em tempo real e a melhoria dos cuidados médicos prestados ao paciente (Lode, 2005). No entanto, a utilização destes dispositivos também representa riscos, seja devido à qualidade e desempenho dos equipamentos, seja devido à sua má-utilização pelos operadores, podendo ser causa de transmissão de doenças entre pacientes e comprometer assim a qualidade do atendimento do paciente e a sua segurança (Plebani, 2009). Adicionalmente, a utilização de dispositivos com a mesma função, mas de diferentes marcas, também pode originar diferenças nos resultados. Sobrestimar ou subestimar esses diferentes resultados pode levar igualmente à tomada de diferentes decisões clínicas, sendo aconselhável, nestas situações, confirmar os resultados com análises provenientes do laboratório tradicional (Stadlbauer, Wallner, Stojakovic & Smolle, 2011).

No caso do diagnóstico *in vitro*, os dispositivos médicos apresentam-se de forma bastante alargada no que diz respeito aos produtos existentes. São instrumentos de saúde que existem face à necessidade de utilização em exames de amostras provenientes do corpo humano, com o objetivo de efetuar o rastreio e prevenção e tratamento de doenças da população. Estes dispositivos médicos para diagnósticos *in vitro* possuem diversas aplicações médicas. Para os doentes, representam grande importância no que concerne à manutenção ou melhoria da sua saúde, contribuindo para o diagnóstico de doenças, com a possibilidade de diminuir ou eliminar algumas delas e evitar o potencial de complicações.

Os profissionais de saúde que recorrem a técnicas *in vitro* (médicos, enfermeiros, analistas clínicos e farmacêuticos, entre outros) utilizam os diagnósticos *in vitro* como ferramentas de trabalho, permitindo-lhes maior rapidez no diagnóstico e de forma fiável, assim como uma atuação mais segura junto dos utentes (Lode, 2005).



O futuro dos biomarcadores *in vitro* é expetável, no sentido em que novos produtos estão a ser criados para o diagnóstico nos pontos de cuidados de saúde, nomeadamente os POCT. Novas abordagens desafiam a inovação e o desenvolvimento de novas tecnologias, de forma a produzir impacto nos cuidados de saúde (Price & Christenson, 2008), seja na prática da medicina em geral, seja na atividade laboratorial.

De modo a que, num futuro próximo, um dispositivo de diagnóstico médico ideal seja implementado em POCT, deverá cumprir as seguintes características: ser de custo reduzido na comparação custo-benefício; demonstrar um bom desempenho e com resultados de confiança (St-Louis, 2000); fornecer resultados rápidos junto do paciente (por exemplo, na farmácia), fáceis de utilizar e interpretar; ser de pequeno porte, mas robusto, de forma a poder medir pequenas amostras biológicas (como o sangue e outras); ter a capacidade de registar e armazenar em rede os resultados obtidos, para que a informação do paciente seja de fácil acesso; ter grande autonomia energética e não produzir demasiados resíduos (Lode, 2005).

O diagnóstico POCT tem apresentado cada vez mais avanços no que concerne à tecnologia móvel, permitindo a criação de equipamentos portáteis independentes com a capacidade de executar simultaneamente múltiplos testes num único dispositivo e de forma automática (Francis & Martin 2010; Lode, 2005).

**Figura 1 - Exemplos de equipamentos portáteis de diagnóstico *in vitro***  
(fonte: <http://pt.slideshare.net>)



### **1.3 - Estrutura do trabalho**

De modo a estruturar a apresentação do presente trabalho, o mesmo é subdividido em três capítulos:

- O primeiro corresponde à introdução, em que se descreve os três pontos principais da origem deste trabalho – os biomarcadores, os testes de diagnóstico rápidos e os dispositivos POCT.
- O segundo capítulo corresponde ao desenvolvimento e encontra-se dividido em três subcapítulos: o primeiro aborda a tipologia dos biomarcadores utilizados em dispositivos POCT, descrevendo as técnicas atuais mais utilizadas e em desenvolvimento; o segundo subcapítulo descreve as vantagens na utilização destes aparelhos e o terceiro subcapítulo faz uma aproximação ao que se pode esperar deste género de tecnologias num futuro próximo.
- Por fim, o terceiro capítulo corresponde à conclusão.

## 2. Desenvolvimento do tema

No decorrer da pesquisa para este trabalho, deparei-me com a definição para dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DMDIV) de acordo com o Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto, que transpõe a Diretiva 98/79/CE:

*Qualquer dispositivo que consista num reagente, produto-reagente, calibrador, material de controlo, conjunto, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema utilizado isolada ou conjuntamente, destinado pelo fabricante a ser utilizado, in vitro, na análise de amostras provenientes do corpo humano com o objectivo de obter dados relativos ao estado fisiológico ou patológico, anomalias congénitas, determinação da segurança e compatibilidade com potenciais receptores ou monitorização de medidas terapêuticas.*

### 2.1 - Biomarcadores

#### 2.1.1 - Tipologia dos Biomarcadores

Os biomarcadores podem ser utilizados em instrumentos que possibilitem a identificação e quantificação de níveis de compostos químicos, sejam estes de origem endógena (provenientes do próprio corpo), ou de origem exógena (como medicamentos ou até por exposição ambiental). Estes biomarcadores são muito úteis, pois podem servir para vários propósitos, dependendo da finalidade do estudo. Podem ser utilizados para monitorizar certas substâncias e compará-las a valores de referência, de forma a identificar ou mesmo antecipar certas patologias e, assim, promover um diagnóstico e posterior tratamento. Por outro lado, também é possível determinar se uma substância pode estar a provocar algum género de toxicidade e, neste caso, garantir que essa toxicidade não ultrapassa valores-limite, prevenindo possíveis complicações futuras (Amorim, 2003).

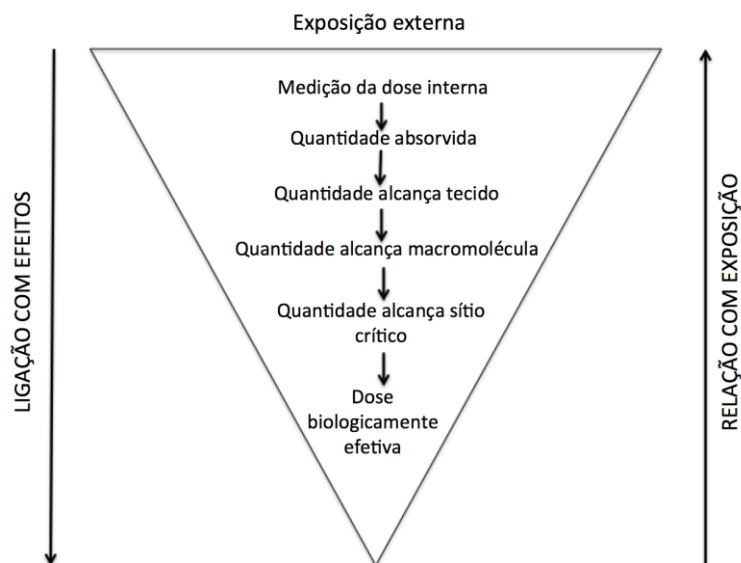
Existem vários métodos para a monitorização biológica de agentes químicos através da utilização de meios biológicos como o sangue, a urina, a saliva, o ar expirado e o tecido adiposo, entre outros. No entanto, não é suficiente saber apenas a quantidade de substância que entrou em contacto com o organismo, mas conhecer também o seu

mecanismo de ação e metabolitos resultantes. Isto é, o conhecimento de como a substância é absorvida, distribuída, metabolizada e excretada (ADME), considerando ainda as interações medicamentosas e se os seus metabolitos podem ou não ser acumuláveis no organismo (Amorim, 2003).

Os biomarcadores são frequentemente classificados em três géneros distintos: biomarcadores de exposição, de efeito e de suscetibilidade, sendo muito úteis para a realização da monitorização biológica. No entanto, devem ser considerados os aspetos individuais de cada paciente, de forma a avaliar a efetividade do tratamento e determinar o seu prognóstico.

Os biomarcadores de exposição estão relacionados com a interação de uma substância exógena (como um xenobiótico) com a molécula-alvo pretendida, podendo ser medidos no próprio organismo (Prista & Uva, 2006). Porém, estes biomarcadores indicam a dose interna que, através de vários processos, se converte em dose biológica efetiva. A dose interna corresponde à quantidade de substância química global que, ao entrar em contacto com o organismo, é efetivamente absorvida. No entanto, esta quantidade de fármaco passa pelos processos de ADME até atingir a molécula-alvo, sendo a quantidade final muito mais reduzida, designada por dose biológica efetiva (Prista & Uva, 2006). A dose biológica efetiva representa apenas uma porção da quantidade de fármaco que atinge e se liga às moléculas-alvo. Ou seja, que alcança o sítio crítico, atuando como dose biologicamente ativa (Amorim, 2003).

**Figura 2 - Biomarcador de dose interna das substâncias químicas, para as quais o principal mecanismo de interação ocorre através da interação molecular (adaptado de Amorim, 2003)**



No que diz respeito aos biomarcadores de efeito, fornecem informações quantificáveis sobre alterações bioquímicas, fisiológicas e comportamentais, entre outras, provocadas pela interação do agente químico com o organismo, permitindo detetar alterações precoces estruturais ou funcionais a nível molecular, celular ou tecidual associadas com uma possível alteração de saúde ou doença. Ou seja, este tipo de indicador biológico permite, conseqüentemente, a deteção precoce de doenças numa fase pré-clínica, possibilitando, em simultâneo, uma intervenção atempada num estágio ainda reversível (Prista & Uva, 2006).

Por fim, os biomarcadores de suscetibilidade refletem os fatores, sejam eles genéticos ou adquiridos, que influenciam a resposta do organismo à exposição a uma determinada substância química. Isto é, que variabilidade genética dos indivíduos pode significar diferentes tipos de reações biológicas à exposição e de tolerância a certas substâncias (Amorim, 2003).

Estes biomarcadores são muito vantajosos na monitorização biológica dos pacientes, permitindo aferir a terapêutica adequada para cada caso e determinar a exposição à quantidade do fármaco administrado, de forma a obter um perfil mais completo sobre o caso terapêutico, considerando a variabilidade genética de cada paciente (Prista & Uva, 2006). Por outro lado, os biomarcadores são igualmente úteis para avaliar se a exposição a químicos tóxicos pode corresponder a riscos para a saúde (Timbrell, 1998). Os biomarcadores podem ser utilizados *in vitro* ou *in vivo*, sendo que alguns são específicos dos mamíferos ou outras espécies e outros são aplicáveis a todos os organismos.

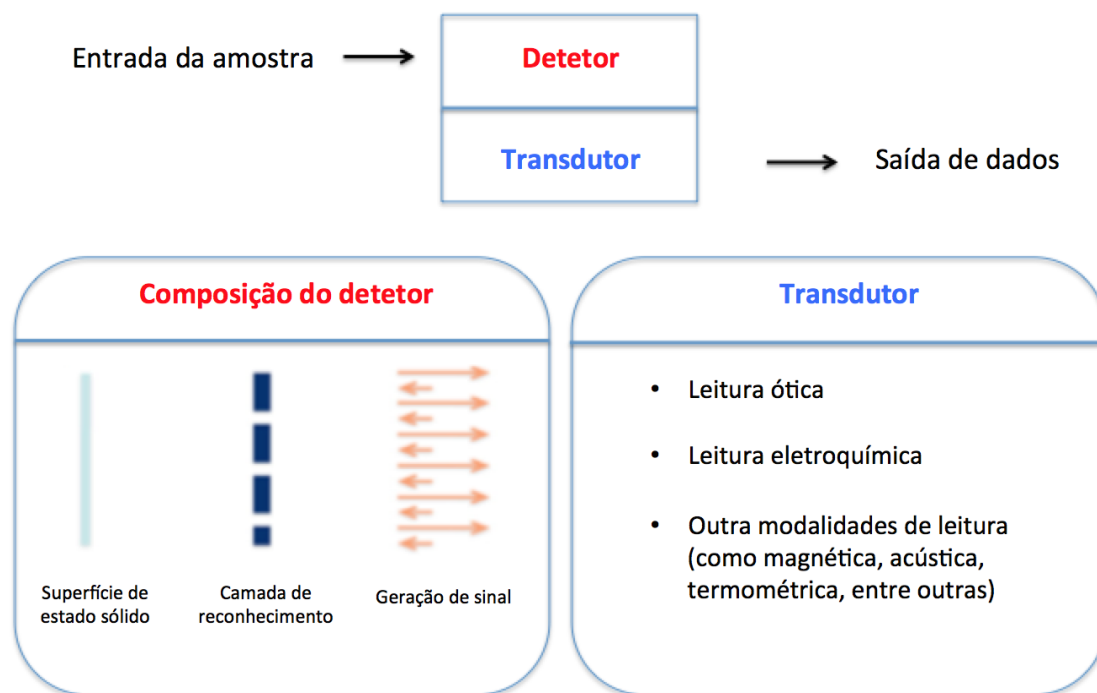
O uso dos biomarcadores em dispositivos POCT tem trazido vários benefícios. No setor da saúde, lida-se com situações em que a deteção precoce de uma doença pré-clínica melhora subsequentemente o tipo de intervenção que possa vir a ser efetuada (Institute for Environment and Health, 1996).

### **2.1.2 - Técnicas atuais utilizadas em dispositivos POCT**

Muitos dos dispositivos POCT utilizam biossensores. Por definição, um biossensor é um dispositivo que deteta analitos, combinando um componente biológico com um detetor físico-químico. Isto é muito utilizado em sistemas de análise miniaturizados, onde os componentes biológicos são imobilizados numa superfície

sólida que interage com o analito, podendo estas interações ser detetadas através de métodos óticos ou eletroquímicos (Luppa *et al.*, 2011).

**Figura 3 - O biossensor que serve de base de análise em muitos dos dispositivos POCT (adaptado de Luppa *et al.*, 2011, p. 889)**



Os dispositivos POCT podem ser separados em vários grupos, conforme as suas características:

1 - Métodos qualitativos em dispositivos POCT utilizando tiras-teste:

Estes testes são avaliados visualmente pelo operador. As tiras são esponjosas, contendo reagentes secos que reagem imunologicamente com a amostra (urina, sague, fezes ou saliva) quando penetram na tira. Utilizam a imunocromatografia realizada com fluxo lateral (LFA – *Lateral Flow Assay*). Podem ser utilizados em testes de gravidez e na detecção de sangue nas fezes e de agentes infecciosos na saliva, entre outros (Tabela 1).

**Tabela 1 - Parâmetros disponíveis de métodos de POCT com tiras-teste**  
(adaptado de Luppá *et al.*, 2011, p. 889)

<b>Aplicação do dispositivo POCT</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Amostras</b>
<b>Testes de gravidez</b>	Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG)	Urina, plasma
<b>Tiras-teste para análise da urina</b>	Ácido ascórbico, glucose, bilirrubina, cetonas, gravidade específica, sangue, pH, proteínas, urobilinogénio, leucócitos, microalbumina (MA), anti-VC, nitritos	Urina
<b>Rastreio da Microalbumina</b>	Albumina	Urina
<b>Deteção de agentes infecciosos</b>	<i>Streptococcus</i> do Grupo A, vírus sincicial respiratório (RSV), vírus Influenza A e B, VIH, antígeno da <i>Chlamidia trachomatis</i> , anticorpo IgG específico <i>Helicobacter pylori</i> , MRSA	Saliva, plasma

## 2 - Analísadores descartáveis:

Estes testes são quantitativos, com a análise a ser efetuada na própria tira-teste, e requerendo um aparelho que consiga interpretá-la, sendo depois descartada. Existem vários aparelhos deste género, como é o caso dos medidores de glucose no sangue e INR (*International Normalized Ratio*).

**Tabela 2 - Exemplos de dispositivos POCT descartáveis**  
(adaptado de Luppá *et al.*, 2011, p. 890)

<b>Fornecedor</b>	<b>Dispositivo POCT</b>	<b>Princípio de deteção</b>
<b>Abbott Laboratories</b>	CoaguSense	Micromecânico (microcoagulação)
<b>Alere Health</b>	INRatio 2	Eletroquímico (amperimétrico)
<b>ITC Medical</b>	ProTime IRhythm	Micromecânico (microcoagulação)
<b>Roche Diagnostics</b>	CoaguChek XS/XS Pro	Eletroquímico (amperimétrico)

### 3 - Analísadores POCT de bancada:

Estes instrumentos são maiores e mais complexos do que os dispositivos manuais. Para além disso, também utilizam diferentes tipos de análise:

- Espectrofotometria
- Contagem de partículas hematológicas
- Ensaio imunológicos
- Analísadores de gás no sangue

**Tabela 3 - Exemplos de dispositivos POCT de bancada**  
(adaptado de Luppa *et al.*, 2011, p. 890)

<b>Fornecedor</b>	<b>Dispositivo POCT</b>
<b>Instrumentation Laboratory</b>	IEM Premier 3500 & 4000
<b>ITC Medical</b>	Irma TRUpoint
<b>Nova Biomedical</b>	Stat Profile pHox/pHox Plus/pHox Plus L, Nova CRT, Stat Profile Critical Care Xpress
<b>OPTI Medical Systems</b>	AVOXimeter 4000, OPTI CCA-TS und OPTI R
<b>Radiometer</b>	ABL5, ABL800 FLEX, ABL800 BASIC, ABL90
<b>Roche Diagnostics</b>	cobas b 123, cobas b 221
<b>Siemens Medical Solutions Diagnostics</b>	Rapidlab, 248/348, 800, 1200; Rapidpoint 400/405

### 4 - Analísadores de coagulação do sangue:

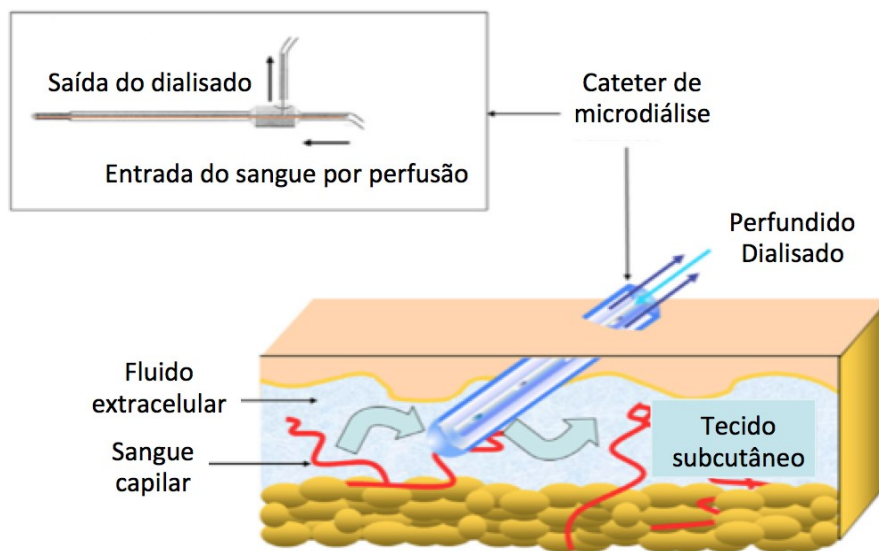
Estes são considerados dispositivos pseudo-POCT, uma vez que, apesar de serem compatíveis com máquinas POCT, demonstram um maior nível de complexidade. Este dispositivo combina a análise da coagulação plasmática, função trombocitária e fibrinólise, sendo designado por teste de coagulação viscoelástico.



##### 5 - Medições contínuas com sistemas POCT:

Este tipo de aparelhos é capaz de medir a glucose no sangue continuamente, através de uma técnica minimamente invasiva, com a introdução de um cateter de microdiálise no tecido subcutâneo (Figura 4).

**Figura 4 – Princípio da microdiálise para a medição do nível de analitos do tecido subcutâneo (adaptado de Luppa *et al.*, 2011, p. 891)**



##### 6 - Dispositivos POCT baseados em biologia molecular para detetar agentes infecciosos:

Para a deteção de agentes infecciosos, existem alguns métodos baseados em biologia molecular, como a imunocromatografia, utilizando amostras do paciente (urina, sangue ou saliva). Outra forma de detetar micro-organismos através de biologia molecular é a PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Apesar de este método ser mais adequado para laboratório e não ser considerado rápido, o uso de tinta fluorescente multiplex permite distinguir diferentes pesos moleculares numa amostra e, assim, identificar o alvo pretendido (Luppa *et al.*, 2011).

### 2.1.2.1 - Biomarcadores em Ensaio de Fluxo Lateral

Os dispositivos POCT baseados em Ensaio de Fluxo Lateral asseguram resultados mais rápidos do que os laboratórios centralizados e fornecem vantagens únicas, uma vez que são de baixo custo, portáteis e de simples utilização, proporcionando resultados específicos e boa sensibilidade e sendo rápidos e estáveis, mesmo em diferentes ambientes de utilização (Sajid, Kawde & Daud, 2014).

**Tabela 4 - Vantagens e desvantagens dos Ensaio de Fluxo Lateral**  
(adaptado de Sajid *et al.*, 2014, p. 690)

Vantagens	Desvantagens
<p>Fácil preparação do dispositivo.</p> <p>Baixo custo.</p> <p>Estável em diferentes condições ambientais e validade duradoura.</p> <p>Simples de usar pelo operador.</p> <p>Requer uma quantidade de amostra pequena.</p> <p>Versatilidade dos formatos, do reconhecimento de biomoléculas, dos rótulos e dos sistemas de detecção.</p> <p>Menos tempo necessário para a análise.</p> <p>Sensibilidade e especificidade comparável ou melhor do que outros métodos.</p> <p>Elevado potencial de comercialização.</p> <p>Grande número de aplicações.</p> <p>Pouco consumo energético.</p> <p>Conetividade fácil com outros aparelhos eletrónicos.</p>	<p>A reprodutibilidade varia de lote para lote.</p> <p>A maioria dos dispositivos consegue detetar mais do que um ou dois analitos simultaneamente.</p> <p>Dificuldade em ligar-se a algumas moléculas e tendência a ter reatividade cruzada.</p> <p>O pré-tratamento da amostra é por vezes necessário, o que consome tempo.</p> <p>Quando a amostra é colocada na tira, a sua ação por capilaridade não pode ser acelerada ou diminuída.</p> <p>O tempo de análise depende do género da amostra (viscosidade, tensão superficial).</p>

Existem diferentes variantes de Ensaio de Fluxo Lateral. No entanto, todas as tiras-teste de LFA possuem os seguintes componentes:

- Suporte de celulose ou fibra de vidro onde a amostra é aplicada e que permite o transporte de forma estável e homogênea para os outros componentes da tira-teste de fluxo lateral. Alguns destes suportes permitem um pré-tratamento da amostra, com separação de componentes, remoção de interferências e ajustes de pH, entre outros.

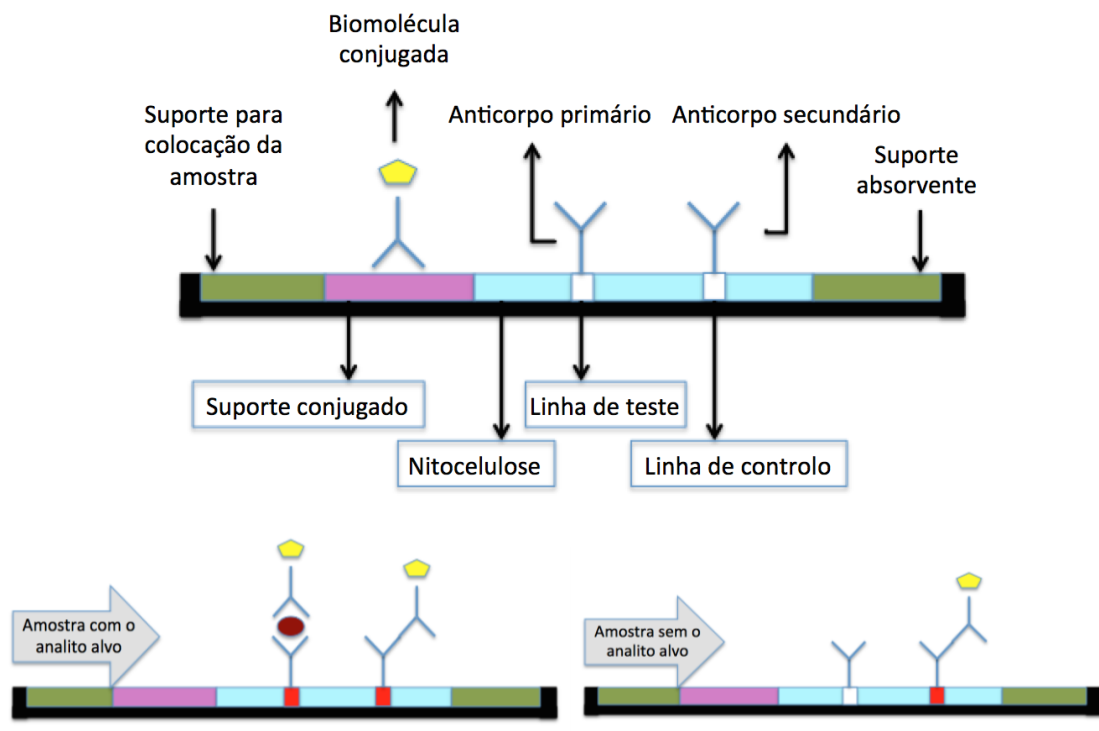
- b) Suporte conjugado, feito de materiais como a fibra de vidro, celulose ou poliésteres (entre outros), que permitem o bio-reconhecimento das moléculas através da libertação do reagente conjugado.
- c) Membrana de nitrocelulose, que contém desenhadas na sua superfície linhas de teste e de controlo. Esta membrana deve ser capaz de fornecer um bom suporte para capturar anticorpos, proteínas e outras moléculas. Para precaver a influência de absorções não-específicas nos resultados, uma boa membrana de nitrocelulose deve poder identificar adsorções não-específicas menores nas linhas de teste e controlo.
- d) Suporte absorvente que permite que o líquido embeba a membrana de forma unidirecional.

Consideram-se como principais passos dos LFA a preparação prévia no local-alvo, a preparação do rótulo de identificação, a identificação das moléculas de reconhecimento, a colocação de todos os componentes no cartão de suporte (após a colocação dos reagentes nos respetivos suportes), a aplicação da amostra e a anotação dos resultados.

Todos os sistemas são constituídos pelos quatro componentes referidos anteriormente, podendo apresentar três formatos distintos (Sajid *et al.*, 2014):

**Formato sanduíche:** Neste formato, os anticorpos conjugados (que contêm enzimas, nanopartículas ou corantes fluorescentes) são imobilizados no suporte conjugado. O anticorpo primário é imobilizado numa linha de teste e o anticorpo secundário é imobilizado na linha de controlo. O analito a testar é colocado no suporte de celulose ou fibra de vidro, migrando em seguida para os outros componentes da tira, sendo capturado no suporte conjugado pelo anticorpo embebido na tira, formando um complexo (antigénio/anticorpo conjugado). Por sua vez, este complexo continua a migrar pela membrana de nitrocelulose até chegar à linha onde o anticorpo primário foi fixado, formando outro complexo (anticorpo primário/antigénio/anticorpo conjugado). O excesso de analito será posteriormente retido na linha de controlo pelo anticorpo secundário. A intensidade da cor da linha corresponde à quantidade de analito-alvo presente, sendo este avaliado visualmente, enquanto a linha de controlo garante que a tira está a funcionar corretamente, tal como representado pela Figura 5.

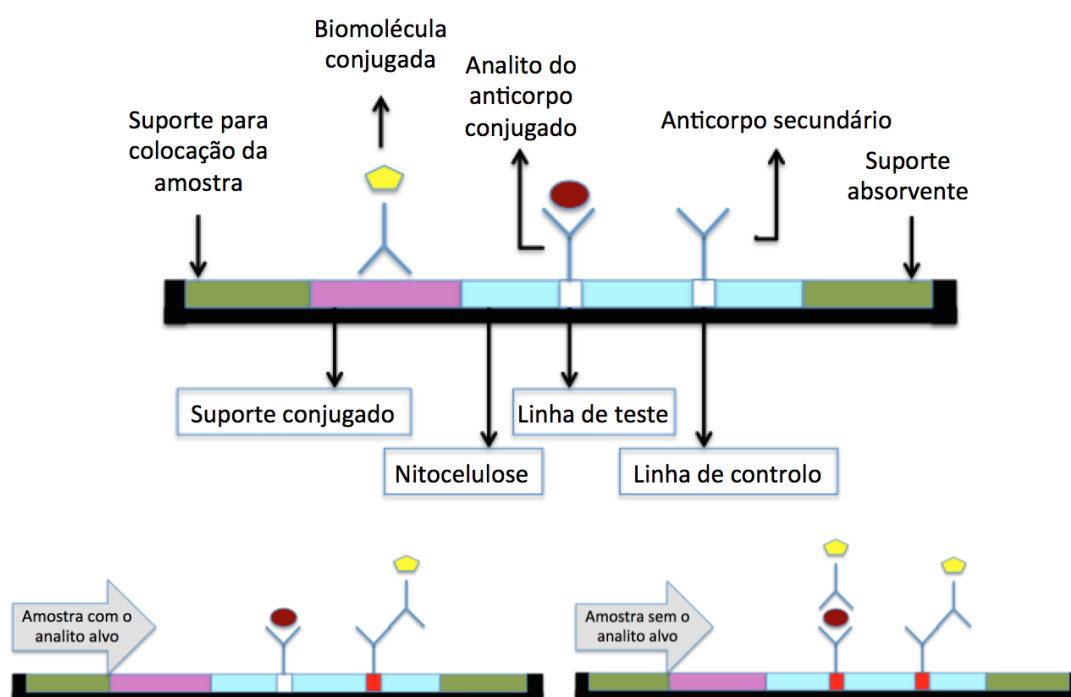
**Figura 5 - Esquema do formato sanduíche dos Ensaios de Fluxo Lateral (adaptado de Sajid *et al.*, 2014, p. 692)**



- 1.1 **Formato competitivo:** Este formato adequa-se mais a moléculas de baixo peso molecular, que são incapazes de se ligar a dois anticorpos simultaneamente. Enquanto a ausência de cor na linha de teste indica a presença do analito, a presença de cor simultaneamente nas linhas de teste e de controlo revela um resultado negativo. Numa das configurações deste formato, o analito é fixado no suporte de celulose ou fibra de vidro e o conjugado (anticorpo/aptâmero) que se encontra no líquido começa a fluir, ligando-se ao analito previamente imobilizado na linha de teste. A linha de controlo também contém um anticorpo secundário com capacidade de se ligar ao conjugado. Se o analito-alvo se encontrar ausente ou numa quantidade demasiado pequena (levando a que alguns dos locais do anticorpo conjugado se encontrem vazios), quando a amostra líquida chegar à linha de teste, o antígeno previamente imobilizado irá ligar-se ao conjugado. Assim, o antígeno da amostra e o que foi previamente imobilizado na linha de teste irão competir para se ligar ao conjugado, tal como representado pela Figura 6. Recentemente, foi introduzida uma nova linha entre a linha de teste e a de controlo para a detecção da Proteína C-reativa (CRP). Esta

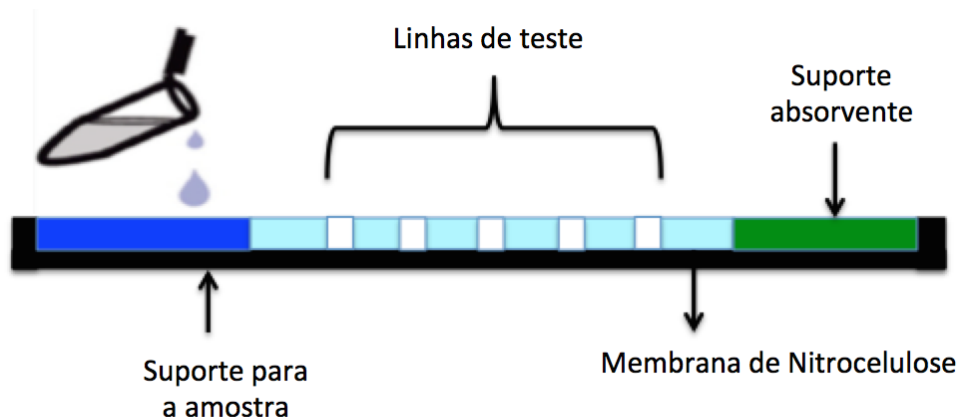
nova linha contém um anticorpo CRP à qual será acrescentada uma solução com CRP. No caso de existir uma elevada concentração de moléculas de CRP, a maior parte destas moléculas irá ser retida na linha de teste e, na zona de controlo, irá ficar inserida entre o conjugado e o anticorpo previamente fixado, o que consequentemente fará com que menos moléculas sejam retidas. Quanto menor cor existir na linha do antígeno, maior será a concentração de moléculas de CRP.

**Figura 6 - Esquema do formato competitivo dos Ensaio de Fluxo Lateral**  
(adaptado de Sajid *et al.*, 2014, p. 693)



- 1.3 **Formato multiplex:** O formato multiplex é utilizado na deteção de mais do que uma espécie de alvos. Desta forma, a mesma tira contém tantas linhas de teste quanto o número de espécies que se pretende analisar, como se encontra ilustrado na Figura 7. Este tipo de formato tem diversas vantagens, entre as quais se incluem a possibilidade de efetuar análise de múltiplos testes nas mesmas condições, com menos consumo de reagentes, necessitando de uma amostra menor e apresentado boa sensibilidade.

**Figura 7 - Esquema do formato multiplex dos Ensaio de Fluxo Lateral para detecção simultânea de tipos do vírus do papiloma humano (adaptado de Sajid *et al.*, 2014, p. 694)**



Os Ensaio de Fluxo Lateral são muito utilizados na tecnologia dos dispositivos POCT para a detecção de bactérias e vírus como o HIV, a malária, os estreptococos do grupo A e do grupo B, o pneumococos e a *legionella*, entre outros (Luppa, Bietenbeck, Beaudoin & Giannetti, 2016). Desta forma, é possível orientar o diagnóstico e decidir o início atempado da terapia antimicrobiana. Utilizando os Ensaio de Fluxo Lateral, juntamente com marcadores inflamatórios, é possível determinar mais rapidamente infeções nos pacientes, comparativamente ao procedimento microbiológico tradicional (Pfäfflin & Schleicher, 2009). No entanto, estes testes só são bem-sucedidos se forem realizados corretamente por profissionais com formação, se forem cumpridos os procedimentos de controlo de qualidade e se a interpretação dos resultados for correta considerando as circunstâncias epidemiológicas (Stürenburg & Junker, 2009).

#### **2.1.2.2 - Técnicas de amplificação de material genético**

Os dispositivos POCT que se baseiam na amplificação de material genético necessitam ainda de muito tempo para demonstrarem resultados em tempo real, uma vez que não existem aparelhos suficientemente precisos e de baixa complexidade na obtenção dos resultados. Deste modo, pretende-se que os aparelhos NAT (*Nucleic Acid Testing*) sejam simples de utilizar e consigam fornecer ao médico uma ferramenta de diagnóstico rápido para tratar eficazmente o micro-organismo/vírus. No entanto, verifica-se que utilização de um dispositivo POCT NAT pode ser complexa, já que a

manipulação de sequências genéticas virais e bacterianas não pode ser efetuada rotineiramente numa clínica ou centro de saúde, devido à manipulação de esfregaços de pacientes infetados (Luppa *et al.*, 2016).

A tecnologia mais conhecida para a amplificação de material genético é a PCR. Adicionalmente, existem várias estratégias de amplificação isotérmica, destacando-se:

- NASBA - *Nucleic Acid Sequence Base Amplification*;
- HDA - *Helicase Dependent Amplification* (Goldmeyer, Kong & Tang, 2007);
- RPA - *Recombinase Polymerase Amplification* (Piepenburg, Williams, Stemple & Armes, 2006);
- LAMP - *Loop Mediated Isothermal Amplification*;
- SDA - *Strand Displacement Amplification*;
- RCA - *Rolling Circle Amplification*.

A principal vantagem das estratégias de amplificação isotérmica é a redução drástica do tempo do processo, comparativamente às técnicas de PCR (Craw & Balachandran, 2012).

A Cepheid (Sunnyvale, CA, EUA) desenvolveu uma tecnologia NAT baseada em cartuchos totalmente automatizada (*GeneXpert*), abrindo assim caminho para várias aplicações de dispositivos POCT na última década. O *GeneXpert* extrai, concentra, amplifica e identifica sequências de ácido nucleico-alvo no genoma bacteriano/viral e fornece os resultados em menos de 2 horas. No entanto, por ser um sistema relativamente complexo, os procedimentos devem ser efetuados por técnicos especializados num laboratório e não no contexto dos POCT.

Outra possível aplicação das tecnologias NAT poderá ser na determinação da resistência das bactérias aos antibióticos a nível genético (Luppa *et al.*, 2016).

### **2.1.2.3 - Nanomateriais para a deteção de biomarcadores**

O uso de nanomateriais tem vindo a ganhar algum relevo na medicina, uma vez que tem contribuído para a determinação de diagnósticos rápidos e corretos na deteção precoce de doenças e sua consequente prevenção. São amplamente utilizados, pois é fácil conferir-lhes diversas funções graças ao seu tamanho muito reduzido e às propriedades inerentes ao material em que são produzidos. O seu tamanho permite que

as partículas possam abranger praticamente todo o corpo através dos vasos sanguíneos, sendo previamente direcionadas para o tecido-alvo. Além disso, também é possível conferir diferentes funções aos nanomateriais encapsulando-os ou juntando-os a outros materiais (Choi, Lee & Oh, 2016).

A utilização de biossensores integrados em nanomateriais possibilita a detecção mais precisa, rápida e sensível dos biomarcadores (como proteínas, DNA e RNA) do que outros métodos sem nanopartículas. Possuem também várias vantagens no tratamento *in vivo* da doença, como é o caso dos tumores, já que os nanomateriais contendo o fármaco podem ser direcionados para um local específico, contribuindo assim para uma maior eficácia da terapêutica.

Os nanomateriais injetados intravenosamente vão sendo transportados passivamente pelos vasos sanguíneos. Uma vez que a pressão sanguínea à volta do tumor é menor, os nanomateriais são compostos por uma porção que permite que se liguem às células-alvo cancerosas, podendo entrar nelas por endocitose, sem afetar as células saudáveis. Por outro lado, as nanopartículas podem aumentar o seu efeito terapêutico, libertando o fármaco lentamente e de forma controlada. Adicionalmente, podem fornecer fármacos a zonas de difícil acesso, como é o caso do cérebro.

Recentemente, tem-se explorado uma nova tecnologia microfluídica que, em conjunto com a nanotecnologia, pode proporcionar condições vantajosas na análise do fluido corporal, com o intuito de diagnosticar o paciente utilizando uma pequena quantidade de amostra. Esta plataforma microfluídica permite maior precisão, assim como redução da complexidade de manipulação, poluição ou degradação da amostra, reduzindo consequentemente os erros experimentais. Adicionalmente, o modelo microfluídico com nanomateriais incorporados poderá vir a substituir os modelos de doença *in vivo* (como é o caso dos tradicionais testes de novos fármacos em animais), com o objetivo de testar os efeitos terapêuticos e adversos dos fármacos. Os dispositivos microfluídicos podem cultivar células humanas de forma a imitar sistemas *in vivo*, imitando assim a cinética dos nanomateriais, incluindo a sua distribuição, acumulação e o comportamento de transporte dos fármacos de forma mais fácil do que a permitida pela utilização de modelos animais (Choi *et al.*, 2016).

#### **a) Detecção ótica utilizando nanomateriais em dispositivos microfluídicos**

Os sensores óticos têm sido usados para a detecção de biomarcadores, utilizando nanomateriais para determinar as concentrações-alvo e permitir o diagnóstico da

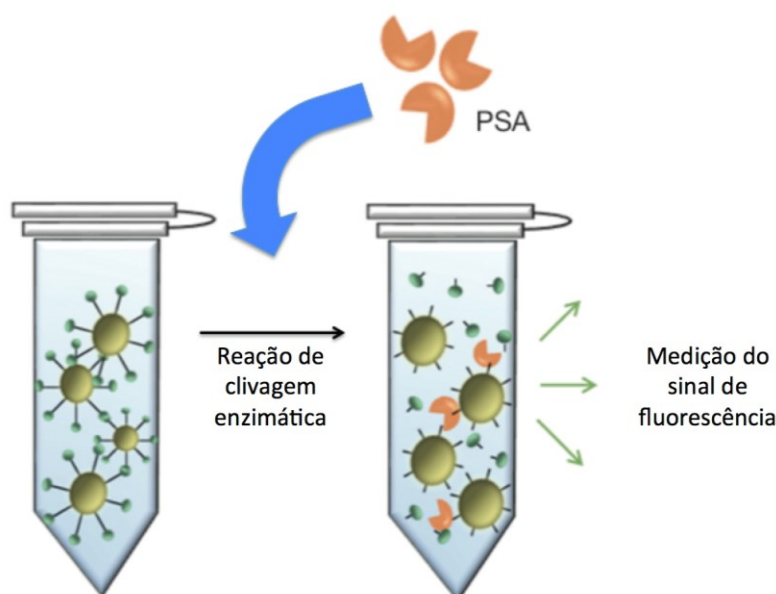


doença. As nanopartículas de ouro (Au) são utilizadas para a detecção de DNA ou proteínas, através de biossensores colorimétricos, que mudam de cor quando se agregam, permitindo assim a medição quantitativa através da absorvância da luz (Choi *et al.*, 2016).

Este método é muito utilizado em dispositivos LOC (*lab on a chip*) por ser um método não-destrutivo, sensível e que promove resultados reprodutíveis em tempo real (Luppa *et al.*, 2016).

A aplicação desta metodologia levou a um estudo ilustrado na Figura 8, que representa o revestimento das partículas de ouro por um composto fluorescente, formando assim um nanocomplexo utilizado para detetar um antígeno específico da próstata (PSA - *Prostate Specific Antigen*), indicativo para o diagnóstico do cancro da próstata e da mama. Se o complexo de ouro estiver na presença do antígeno indicativo para o cancro da próstata, liberta o composto fluorescente e permite assim o diagnóstico da doença (Choi *et al.*, 2016).

**Figura 8 - Nanossensor de fluorescência baseado na reação enzimática de clivagem do PSA usando um complexo Au-péptidos-FITC (adaptado de Choi *et al.*, 2016, p. 334)**

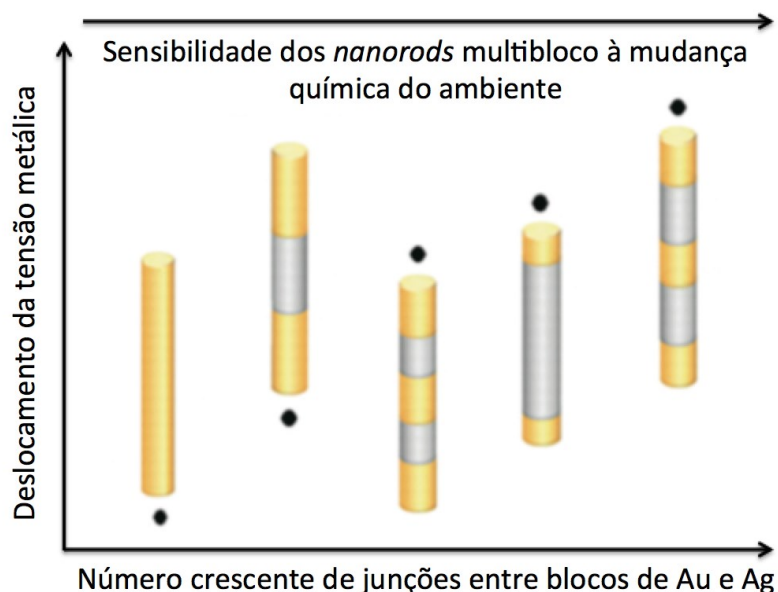


O método ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) pode ser utilizado para a detecção de proteínas. No entanto, uma vez que a aplicação de nanomateriais pode ser efetuada com a modificação da sua superfície, ou mesmo por encapsulação, o resultado da intensidade de sinal é muito maior do que o método ELISA, sem necessitar da lavagem com reagentes.

### b) Plasmonic-based detection

Este método utiliza a ressonância de superfície (SPR – *Surface Plasmon Resonance*) de um metal nobre, como o Ouro ou a Prata, para detetar a mudança da constante dielétrica na superfície desses metais em resultado da ligação com outras moléculas, como é o caso dos biomarcadores. A SPR melhora a sensibilidade e diminui a quantidade de biomarcador necessário para a análise, pois é geralmente observado quando se atinge um pico de absorvância no lado vermelho do espectro da luz, simultâneo à ligação das biomoléculas. Este método permite a detecção da dopamina, indicador de doenças neuro-degenerativas (por exemplo, doença de Parkinson). Na Figura 9, podem observar-se *nanorods* multibloco compostos de ouro e prata, usando acoplamento SPR, para a detecção da dopamina (Choi *et al.*, 2016).

**Figura 9 - Nanorods multibloco compostos de Ouro e Prata para a detecção da dopamina. O crescente número de junções entre os blocos de Prata e de Ouro aumenta a sua sensibilidade (adaptado de Choi *et al.*, 2016, p. 336)**

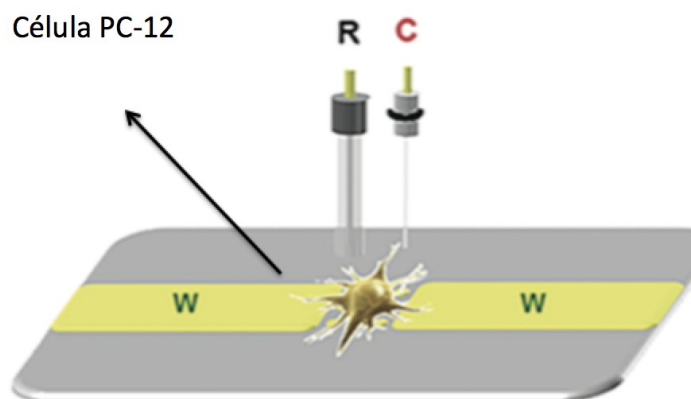


### c) Detecção eletroquímica

Os fenómenos de associação e dissociação de biomoléculas ocorrem normalmente entre moléculas específicas (como é o caso do complexo enzima-substrato) e podem ser utilizados para gerar sinais num sistema eletroquímico. Este é um sistema de detecção muito sensível, seletivo, de resposta rápida e que funciona com uma pequena amostra. Além disso, pode ser facilmente miniaturizado, o que o torna mais adequado para detetar biomarcadores *in situ*. Um exemplo na utilização deste

método pode verificar-se na Figura 10, que utiliza nanopartículas de Ouro ligadas ao eletrodo de trabalho, de forma a aumentar a condutividade. Assim, a dopamina é segregada pelas células PC-12 através voltamperometria cíclica num sistema de chip.

**Figura 10 - Sistema de sensor de dopamina de três eletrodos por um eletrodo modificado de nanopartícula de Ouro com a célula dopaminérgica (adaptado de Choi *et al.*, 2016, p. 337)**



## 2.2 - POCT

### 2.2.1 - Características dos POCT

Os POCT foram introduzidos no mercado essencialmente para melhorar a qualidade, os resultados e a viabilidade financeira dos cuidados de saúde. Desta forma, por definição, os locais POCT são caracterizados por diagnósticos laboratoriais realizados perto ou no local onde os cuidados de saúde são prestados (Lippi, Plebani, Favalaro & Trenti, 2010).

No entanto, existem dispositivos que, se forem mal utilizados/interpretados, podem ter consequências graves, causando inclusive a morte do paciente, como é o caso dos medidores de glucose que são amplamente dispensados (e que podem ter defeitos de fabrico). Por este motivo, dividiu-se os dispositivos médicos *in vitro* em 4 classes, descritas na Tabela 5, avaliando-os pelo risco que representam para o paciente e para outras pessoas.

**Tabela 5 - Classes de risco dos dispositivos médicos *in vitro* (a partir de Lippi *et al.*, 2010)**

<b>Classe</b>	<b>Tipo de risco</b>	<b>Descrição</b>	<b>Exemplo</b>
<b>Classe 1</b>	Não representam risco para a saúde do paciente, nem do público.		Os testes de gravidez utilizados em casa.
<b>Classe 2</b>	São de baixo risco para o público e de risco moderado para o paciente.	Detetam a presença da exposição a agentes infecciosos que não são facilmente propagáveis, e em que um resultado errado não coloca o indivíduo em risco imediato.	Testes para determinar o colesterol.
<b>Classe 3</b>	Risco alto para o paciente ou risco moderado para o público.	São utilizados para diagnosticar doenças infecciosas graves, com risco de propagação na comunidade, para determinar o estado imunológico ou para monitorizar concentrações de medicamentos, de substâncias ou componentes biológicos, em que um resultado errado pode colocar o paciente em risco de vida. Os dispositivos fornecem o diagnóstico determinante e podem levar a grande risco individual devido ao stress e ansiedade resultante da natureza da informação e possíveis medidas de acompanhamento.	Medidores cardíacos e de tempo da protrombina.
<b>Classe 4</b>	Risco alto público e para o paciente.	São dispositivos utilizados para o rastreio de agentes transmissíveis no sangue.	Componentes sanguíneos e tecido para transfusão ou transplante.

Uma vez que os dispositivos POCT são considerados dispositivos médicos, devem ser avaliados e aprovados pelo governo de cada país, de forma a certificar que os resultados obtidos são considerados seguros e que o benefício clínico para o paciente é considerado superior ao potencial risco associado ao uso dessa tecnologia. Além disso, a eficácia do dispositivo só é estabelecida quando os resultados mostram ser clinicamente significativos (Kehrer & James, 2016).

### **2.2.2 - Exames laboratoriais - portabilidade**

O principal objetivo dos testes POCT foi levar os testes de diagnóstico para um nível mais próximo do paciente. Isto foi possível devido aos avanços tecnológicos que

têm vindo a criar aparelhos com cada vez mais tipos diferentes de testes. Desta forma, é necessário perceber onde e como os dispositivos POCT são mais necessários (St John, 2010).

Tanto os laboratórios centrais como os POCT deveriam utilizar a maior parte do tempo e recursos na descoberta de diagnósticos, apresentando os POCT vantagens neste campo. No entanto, torna-se necessária a existência de estudos randomizados que classifiquem se os dispositivos estão a ser bem utilizados e se os resultados estão corretos, comparando-os com os resultados de outros dispositivos e com os dos laboratórios centrais.

Existem 4 situações em que é mais frequente a utilização de equipamentos POCT (St John, 2010):

- O paciente faz automonitorização: Hoje em dia, a automonitorização representa o maior mercado comercial para os dispositivos de diagnóstico POCT, nomeadamente os da medição da glucose sanguínea. No entanto, trata-se de uma tecnologia cuja implementação implica grandes custos, sendo adicionalmente questionado o custo-efetividade no caso particular da diabetes tipo 2, uma vez que a utilização das tiras-teste pelo paciente não contribui, por si só, para um melhor autocontrolo da sua situação clínica. No caso da diabetes tipo 1, parece não haver tanta controvérsia em relação ao custo-efetividade da sua utilização uma vez que os pacientes precisam de injeções de insulina múltiplas vezes ao dia. Adicionalmente, os dispositivos para avaliar o INR também têm tido grande utilidade na prevenção de tromboembolias. No entanto, por se tratar de uma medição que necessita de algum conhecimento técnico, é mais indicado fazê-la nos POCT disponibilizados nas farmácias (St John, 2010).
- Na comunidade: Os testes são realizados em pontos de cuidados de saúde locais como farmácias ou lares de idosos. É de evidenciar a importância das farmácias, no contexto dos POCT, que não só fornecem medicamentos aos utentes, mas disponibilizam igualmente serviços como a medição da glucose no sangue (para o controlo da diabetes), do colesterol ou o teste da espirometria, aconselhando adicionalmente os utentes de acordo com os resultados. As farmácias são muito requisitadas no apoio a serviços de saúde por necessidade dos utentes (muitos sofrem de doenças crónicas) e são mais convenientes em termos de localização e

horário de funcionamento. Outra potencialidade das farmácias consiste no rastreio da doença. Para além disto, as farmácias ajudam a estudar a população de forma a saber se a terapêutica está a ter efetividade (St John, 2010).

- Na consulta de acompanhamento médico em medicina geral e familiar: Os dispositivos POCT são muito utilizados em consultórios médicos e centros de saúde. No entanto, a efetividade da sua utilização nos cuidados prestados e os consequentes ganhos para a saúde do paciente poderá variar dependendo do acompanhamento clínico pelo médico ou prestador de cuidados de saúde, assim como da disponibilidade dos dispositivos POCT durante a consulta ou da necessidade de enviar amostras para o laboratório. Para além de se verificar que os dispositivos POCT não são inferiores aos laboratórios centrais, os pacientes geralmente preferem os primeiros, uma vez que exigem menos tempo na consulta, requerem uma menor amostra e com menos dor, para além de permitirem melhor e mais atualizada informação sobre a medicação e dosagem (St John, 2010).
- Em unidades de cuidados críticos: Utilização de dispositivos POCT em urgências hospitalares, salas de cirurgia, unidades de cuidados intensivos e unidades de transporte de doentes como ambulâncias ou helicópteros. A utilização de POCT em situações de urgência, em que o tempo é escasso, pode ser de importância crucial nas decisões clínicas para o utente. No entanto, o diagnóstico está muitas vezes dependente do número limitado de dispositivos POCT disponíveis, obrigando a que se tenha de esperar pelos resultados do laboratório. Um método que permite que o tempo total de processamento TAT seja reduzido numa situação hospitalar é a utilização de tubos pneumáticos que permitam enviar as amostras para o laboratório (Nørgaard & Mogensen, 2012). Outra possibilidade a considerar é a existência de um laboratório satélite, que só é possível em casos mais abrangentes, uma vez que acarreta custos elevados. A utilização destes dispositivos ajuda na decisão da admissão do doente e faz igualmente parte dos protocolos subsequentes de tratamento (St John, 2010).

**Tabela 6 - Algumas oportunidades para a utilização de dispositivos POCT**  
(adaptado de St John, 2010, p. 112)

<b>Local</b>	<b>Aplicações</b>	<b>Potenciais benefícios</b>
<b>No domicílio</b>	Monitorização de doenças crónicas como diabetes, doenças cardíacas e do aparelho circulatório. Deteção precoce de complicações como infeções em pacientes em quimioterapia.	Melhor consciencialização do estado da doença. Motivação para continuar o tratamento. Evita deslocações ao hospital. Evita custos de transporte. Evita faltas ao trabalho.
<b>Farmácia comunitária</b>	Monitorização de doenças crónicas. Vigilância da saúde.	Conveniência do paciente Melhor acessibilidade à população.
<b>Centro médico</b>	Rastreios a pedido do paciente, como é o caso da gripe, do streptococcus A e dos testes de gravidez.	Conveniência do paciente. Melhor aceitação pelo paciente. Evita deslocações ao médico de família. Pode ser usado quando o centro de saúde está fechado.
<b>Ambulância</b>	Testes antes de chegar ao hospital. Por exemplo: marcadores cardíacos, gasometria arterial. Gestão do transporte entre hospitais.	Triagem mais rápida no Serviço de Urgência. Intervenção atempada. Reduz o risco de ter de ser transportado para outro hospital.
<b>Serviços de Atendimento Permanente</b>	Prestação de cuidados urgentes em situações não-fatais. Testes de despistagem.	Evita a necessidade de recorrer ao Serviço de Urgência. Pode ser usado quando o centro de saúde está fechado.
<b>Serviços de urgência</b>	Triagem e tratamento rápido.	Redução do tempo de permanência no Serviço de Urgência.
<b>Salas de operações</b>	Monitorizar os procedimentos em operações.	Reduz o tempo de recuperação pós-operatório. Transferência para o serviço ambulatorio.
<b>Cuidados intensivos</b>	Monitorizar parâmetros vitais.	Melhorar as taxas de mortalidade e morbilidade. Reduz o tempo de permanência.

A portabilidade destes dispositivos POCT são a sua maior vantagem, porque não necessitam instrumentos acessórios para a sua utilização. Para além disto, os sucessivos esforços para os tornar mais pequenos e mais simples, não descurando a sua sensibilidade e eficácia, permitem que possam ser utilizados em qualquer situação, nomeadamente em locais em que o tempo de resposta deverá ser rápido, como é o caso dos consultórios médicos, das unidades de emergência ou até mesmo das áreas de difícil acesso (Lode, 2005).

Embora o principal objetivo da utilização dos dispositivos POCT, como já foi referido anteriormente, seja trazer o diagnóstico até ao paciente, deve considerar-se que a informação obtida nem sempre pode ser interpretada sem conhecimentos técnicos adequados dos profissionais, já que alguns desses dispositivos são demasiado complexos e de interesse vital para o paciente (por exemplo, os marcadores tumorais e de testes de suscetibilidade genética). Assim, podem levantar-se problemas como resultados insatisfatórios que resultam em mau aconselhamento e medicação não apropriada (Luppa *et al.*, 2011).

É certo que o desenvolvimento da tecnologia nos dispositivos POCT tem levado a que o próprio equipamento disponha de um sistema de controlo de qualidade. No entanto, deve ser tomado em consideração que o uso dos equipamentos por pessoas sem qualificações técnicas e sem supervisão não deve inibir a realização dos procedimentos necessários a efetuar numa fase anterior à análise propriamente dita. São exemplo disso a preparação do doente, a aquisição da amostra e a identificação de amostras mal preparadas. Devem ainda ter-se em conta os erros efetuados posteriormente à análise, como é o caso da documentação da análise e, subsequentemente, a forma como é preservada para futuras consultas. É importante que os requisitos para as amostras utilizadas nos dispositivos POCT sejam os mesmos que num laboratório central, para que as análises sejam igualmente de confiança (Luppa *et al.*, 2011).

### **2.2.3 - Vantagens e desvantagens dos POCT**

A importância dos laboratórios de análises é clara, na medida em que a detecção de acima de 50% dos diagnósticos corretos das patologias e a medicação terapêutica são suportadas pelos seus resultados. Por este motivo, grandes instituições como hospitais providenciaram espaços para a estruturação de laboratórios centralizados para avaliar a



análise de amostras de utentes. No entanto, nem todas as instituições têm capacidade para incluir um laboratório centralizado, recorrendo assim a laboratórios descentralizados, que acarretam custos tanto de transporte, como do tempo do utente (Luppa *et al.*, 2011).

A posição económica de um país influencia o seu setor da saúde, condicionando-o financeiramente. Adicionalmente, o número de doentes idosos que necessita de cuidados médicos (utilizando consequentemente uma maior parte dos serviços de saúde) está a aumentar, o que poderá elevar a pressão económica num futuro próximo (Lehmann, 2002). Por este motivo, os cuidados de saúde necessitam de procurar manter ou melhorar constantemente os serviços de forma eficaz.

Por outro lado, o sistema de saúde está a passar atualmente por grandes desafios, no sentido em que a tecnologia está em constante atualização. Existem também diferenças socioeconómicas que implicam mudanças no Sistema de Saúde, de forma a melhorar os serviços de Saúde Pública disponibilizados (Tideman, Simpson & Tirimacco, 2010). No entanto, à medida que as tecnologias continuam a ser desenvolvidas, a estratégia baseia-se nas evidências clínicas e em aproveitá-las para o desenvolvimento de novas técnicas (Price, 2000).

Uma das formas de reduzir os custos relativos a cuidados de saúde é diminuindo os internamentos e promovendo o tratamento em ambulatório. Uma vez que se pretende que os processos de análise do paciente sejam automáticos, a automonitorização é recomendada para a deteção precoce de doenças, sendo considerada uma mais-valia para evitar reincidências (Lehmann, 2002). Além disso, segundo a American Association for Clinical Chemistry, a automonitorização é um processo essencial na redução de custos, pois implica a redução de pessoal e dos custos a ela associados, o aumento da rapidez dos resultados e a diminuição da quantidade de amostra necessária retirada ao paciente.

A tecnologia dos dispositivos POCT encontra-se muito evoluída, tendo para isso contribuído os avanços tecnológicos das últimas décadas (Campana & Oplustil, 2011). O objetivo da utilização dos POCT é racionalizar o uso dos cuidados de saúde, permitindo que os pacientes consigam utilizar métodos automáticos de informação médica ou que estes possam ser utilizados por profissionais de saúde fora do contexto hospitalar. A título de exemplo, muitos dos testes químicos utilizados como imunoensaios são já rotineiros nos laboratórios. Assim, ao adotar métodos automáticos, é possível diminuir o trabalho laboratorial e aumentar a rapidez dos resultados. Nos

POCT, os cuidados prestados pelos profissionais de cuidados de saúde são mais “acessíveis”, pois o tempo de resposta é diminuído para uma vasta variedade de testes (Lehmann, 2002). Os testes patológicos utilizados nos POCT desempenham um papel significativo no diagnóstico e gestão do doente, podendo assim ser fonte de informações clínicas (Tideman *et al.*, 2010).

Em termos de facilidade de acesso local dos cuidados de saúde, os POCT são muito úteis em pacientes com doenças como a diabetes ou do sistema circulatório. No entanto, a utilização de biomarcadores *in vitro* quando o doente se encontra internado não é viável, tendo em conta que, tratando-se do mesmo local, será mais barato e prático fazer as análises no laboratório do hospital (Lehmann, 2002). No caso dos laboratórios hospitalares, deve ser realizada a análise de custo quando o doente se encontra internado, pois poderá não compensar utilização de tecnologia POCT.

No entanto, sob o ponto de vista jurídico, importa estabelecer um regime e orientações legais que assegurem o bom funcionamento e cumprimento de normas referentes aos laboratórios de análises, como é o caso do Decreto-Lei n.º 217/99, de 15 de junho (com a redação dada pelos Decreto-Lei n.º 534/99, de 11 de dezembro, e Decreto-Lei n.º 111/2004, de 12 de maio), que estabelece:

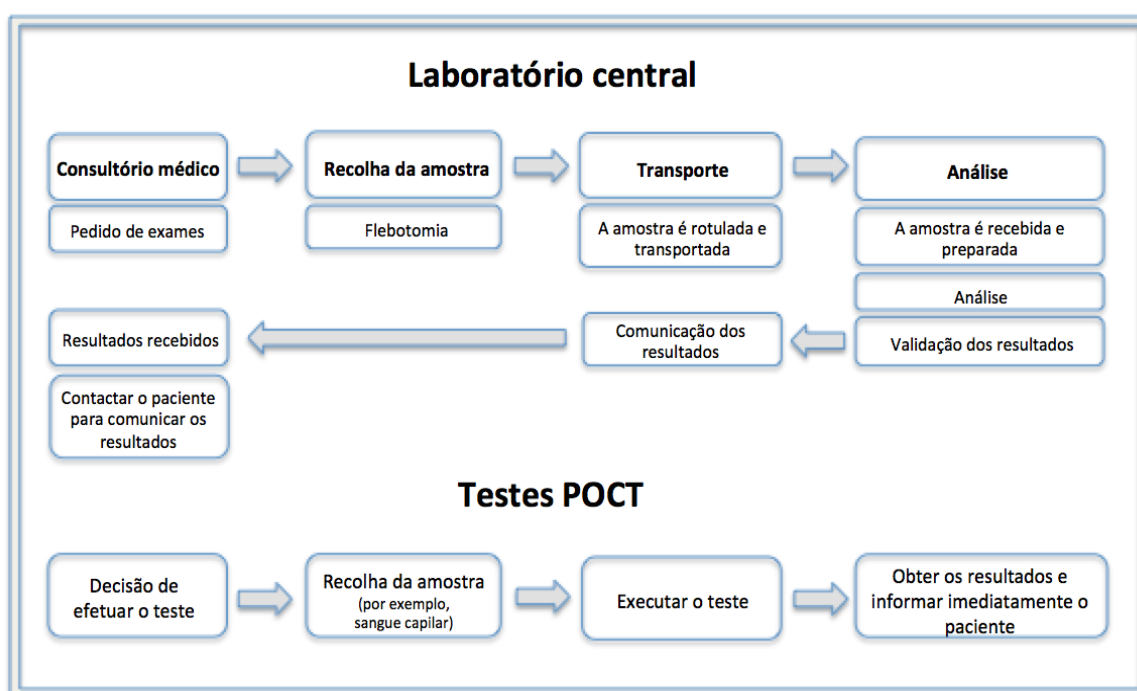
*O regime jurídico do licenciamento e fiscalização dos laboratórios privados que prossigam actividades de diagnóstico, de monitorização terapêutica e de prevenção no domínio da patologia humana, bem como os requisitos que devem ser observados quanto a instalações, organização e funcionamento, definindo ainda as regras de qualidade e de segurança a que devem obedecer os laboratórios do sector público e social.*

Também as características individuais do utente devem ser comparadas com os valores de referência regulamentados pelo Manual de Boas Práticas Laboratoriais: “Valores observados para um dado parâmetro analítico numa população de referência, podendo ser estabelecidos pelo diretor técnico do laboratório em função das técnicas analíticas que utiliza ou, eventualmente, verificados quando se empregam dados de publicações científicas.” (Despacho n.º 8835/2001 da 2ª série, de 27 de abril)

Tende-se a comparar a eficácia de um dispositivo POCT à dos laboratórios, no que concerne ao tempo que demora a obter os resultados. No entanto, o que se verifica é que, no caso de pacientes internados no hospital, o tempo de espera para receber os

resultados é muito reduzido (muitas vezes, apenas horas), não oferecendo os POCT grandes vantagens neste cenário. No caso dos pacientes externos, que podem ser considerados urgentes ou não urgentes, os dispositivos POCT poderão revelar-se mais rápidos na obtenção de resultados do que transportar as amostras para o laboratório, ajudando, assim, a determinar o estado da doença, a necessidade de hospitalização do paciente e até a necessidade de novas consultas com o médico. No entanto, como a maior parte dos pacientes externos são considerados como não urgentes, as decisões clínicas são normalmente adiadas e o paciente terá de voltar para uma outra consulta, obrigando a que o médico tenha de voltar a estudar o caso do paciente e reavaliá-lo posteriormente. Se assim não fosse, e o médico avaliasse imediatamente o paciente com o auxílio de dispositivos POCT, aumentaria o rendimento do tempo dos pacientes, na medida em que não teriam de voltar ao consultório uma segunda vez só com a intenção de fazer as análises ou receber os resultados, tal como representado na Figura 11. Em termos de saúde, o aconselhamento médico seria também muito mais correto, porque também as informações seriam mais atuais (Lode, 2005).

**Figura 11 - Processo dos exames clínicos nas situações de pacientes ambulatoriais com uso do laboratório central *versus* métodos POCT (adaptada de Lode, 2005, p. 593)**



No entanto, os laboratórios tradicionais têm tido dificuldade em conseguir corresponder às expectativas de rapidez dos pacientes e profissionais dos serviços de saúde. Assim, a utilização de instrumentos POCT tem vindo a ser muito requisitada em hospitais, principalmente em situações de urgência ou em pacientes acamados. Isto traz vantagens, na medida em que os instrumentos POCT não requerem exclusivamente profissionais de laboratório para a obtenção dos dados. Ainda assim, apresenta também desvantagens, já que o aumento da sua utilização leva a que material desnecessário seja gasto em demasia, levando a um aumento do custo e a pior qualidade na obtenção e interpretação dos dados clínicos, o que pode levar ao não reembolso por parte do Estado (Francis & Martin, 2010).

A pressão que os laboratórios sofreram para se adaptarem à nova realidade do mercado tem levado a uma melhoria dos seus serviços, igualando-se aos equipamentos POCT na rapidez de resultados e com utilização de menos recursos. Por outro lado, os laboratórios destacam-se positivamente em comparação com os POCT, uma vez que a informação clínica obtida é colocada automaticamente no sistema, ao contrário do que acontece com muitos dos equipamentos POCT, em que os dados têm de ser inseridos manualmente (Blick, 2001).

Ao longo da última década, têm sido ainda desenvolvidos esforços no sentido de unificar instrumentos analíticos com laboratórios centralizados, já que utilizam muitas das mesmas tecnologias automáticas. No entanto, continua a ser necessária a assistência de profissionais de laboratório para garantir a qualidade e segurança dos resultados. A centralização dos laboratórios pretende igualmente cortar os custos de transporte e tempo associado, para além dos erros que surgem com o manuseio das amostras. Ao reduzir os erros de interpretação, é possível melhorar os resultados do paciente, aumentar a produtividade e diminuir quer os custos dos testes, quer a veracidade dos dados (Plebani & Lippi, 2010).

Por outro lado, verifica-se que os testes disponíveis em POCT são ainda limitados. Apesar de ser já possível abranger muitos analitos, como indica a Tabela 7, a tecnologia continua a não abranger a individualidade de muitos pacientes. Assim, continuar a expandir o menu de testes disponíveis poderá ser uma forma de contribuir para uma melhor avaliação dos pacientes e de possibilitar aos médicos um papel mais ativo na altura da consulta (Lode, 2005).

**Tabela 7 - Lista de parâmetros relevantes ou em desenvolvimento utilizados em dispositivos POCT (adaptado de Luppa *et al.*, 2016)**

<b>Parâmetros metabólicos</b>	Metabolitos pequenos	Glucose, HbA1c, Creatinina/Ureia, Ácido úrico, Bilirrubina, Colesterol TG, LDL e HDL, Eletrólitos ( $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Mg}_{\text{ion}}^{++}$ , $\text{Ca}_{\text{ion}}^{++}$ , $\text{Cl}^-$ ), Lactato, Amoníaco, BGA (ph, pO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , BE)
	Enzimas	ALAT/ASAT, GGT, CHE, CK, Fosfatase alcalina, Alfa-Amilase
<b>Marcadores inflamatórios e agentes infecciosos</b>	Marcadores inflamatórios humorais	CRP, SAA, YKL-40, IL-6, IL-8, PCT
	Marcadores serológicos	HIV, Mononucleose infecciosa, <i>Chlamydia tracomatis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>Influenza A e B</i> , <i>Streptococcus A e B</i> , <i>Clostridium difficile</i> , Alergênio específico IgE, anticorpos contra a vimentina citrulinada mutada (anti-MCV)
<b>Marcadores específicos de lesões de órgãos</b>	Coração	cTNT/cTnI, (NT-pro)-BNP, Mioglobina, Massa CK-MB, Copeptina, Ligando sCD40, Albumina modificada por isquemia, Proteína plasmática A associada à gravidez, Fator de crescimento da placenta (PlGF)
	Rins e trato urogenital	Tira de urina (pH, proteína, glucose, cetona, bilirrubina, urobilinogênio, nitritos, leucócitos, eritrócitos), Microalbuminúria, Mioglobina, Cistatina C, TIMP-2, IGFBP7, NGAL, KIM-1, L-FABP, FGF-23
<b>Parâmetros hematológicos</b>		Total Hb, CO-oximetria, Diferenciação e contagem de células (eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos, trombócitos), CD4+, CTC, Detecção de parasitas como a malária
<b>Marcadores de coagulação humoral e celular</b>		Tempo de protrombina (PT, INR), Tempo de protrombina parcial ativada (aPTT), Tempo de coagulação ativado (ACT), D-dímero, Viscoelasticidade e medida das funções trombocitárias, Medições da função agregométrica dos trombócitos, Tempo de hemorragia <i>in vitro</i>
<b>Deteção de drogas de abuso</b>		Li, Álcool, Anfetaminas, Barbitúricos e benzodiazepinas, Canabinoides, Cocaína, Metadona, Opiáceos
<b>Diversos</b>		Teste de gravidez (hCG), Teste de fertilidade (LH e FSH), Contagem de espermatozoides (verificação de fertilidade), Cortisol

## **2.3 - Próxima geração dos POCT**

### **2.3.1 - Testes de diagnóstico ideais**

Os dispositivos POCT representam um mercado multimilionário (Lode, 2005), sendo um dos setores com crescimento mais rápido. A sua principal aposta é expandir o mercado para a abordagem a novas patologias, criando dispositivos capazes de interpretar múltiplas doenças (Lippi *et al.*, 2010).

De modo a que, num futuro próximo, um dispositivo de diagnóstico médico ideal seja implementado em POCT, deverá cumprir as seguintes características: ser de custo reduzido na comparação custo-benefício; demonstrar um bom desempenho e com resultados de confiança (St-Louis, 2000); fornecer ao paciente (por exemplo, na farmácia) resultados rápidos, fáceis de utilizar e interpretar (Lode, 2005); ser de pequeno porte, mas robusto, de forma a poder medir pequenas amostras biológicas (como o sangue e outras); ter a capacidade de registar e armazenar em rede os resultados obtidos das análises, de modo a que a informação do paciente seja de fácil acesso; ter grande autonomia energética e não produzir demasiados resíduos (Lode, 2005). A Tabela 8, na página seguinte, descreve as características desejáveis num dispositivo POCT.

A Organização Mundial de Saúde propôs o acrónimo “ASSURED tests” (literalmente, testes seguros) que descreve as características ideais dos testes de diagnóstico para as situações de recursos limitados, como é o caso de zonas geográficas remotas e pobres (em que não há eletricidade, nem facilidade de refrigeração dos reagentes necessários para realizar o diagnóstico). Assim, estes testes de diagnóstico ideais deveriam funcionar com poucos recursos, sendo acessíveis (*Affordable*), tanto do ponto de vista monetário, como da quantidade necessária para atender ao número de pacientes; sensíveis e específicos (*Sensitive, Specific*), de forma a reproduzir resultados de confiança e com menos hipóteses de falsos-positivos; simples de usar (*User-friendly*), rápidos (*Rapid*) e robustos, fornecendo resultados na altura da consulta e sem requerer a refrigeração dos reagentes; dispensando o uso de outros equipamentos para funcionarem (*Equipment-free*) e podendo ser realizados (*Deliverable*) em todas as pessoas que necessitem (Teles, Tavira & Fonseca, 2010).

Tabela 8 - Características desejáveis num dispositivo POCT (adaptado de Lode, 2005, p. 595)

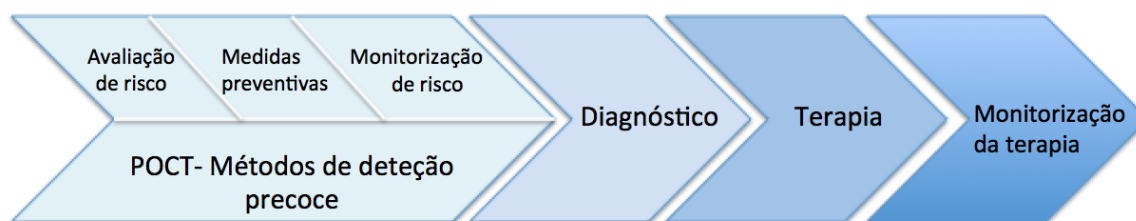
<b>Características desejáveis para um dispositivo POCT</b>
Totalmente automatizado desde a recolha da amostra até aos resultados.
Pouco tempo para se obter os resultados.
Tamanho pequeno (preferencialmente, transportável na mão).
Fácil de utilizar com formação mínima. Interface de utilizador simples.
Requer pouca manutenção e reparos.
Preciso e sensível. Qualidade analítica dos resultados semelhante à dos laboratórios.
Capacidade de medição ampla e dinâmica.
Menu de ensaios amplo e extensível.
Análise simultânea de múltiplos analitos.
Acesso aleatório.
Baixo custo dos instrumentos e materiais descartáveis.
Aceita vários tipos de amostra, incluindo sangue.
Requer uma pequena amostra, com amostragem direta de capilares ou de tubos primários não-abertos.
Incorpora vários géneros de ensaios (como imunoensaios e outros ensaios clínicos).
Baixa produção de resíduos. Eliminação segura de resíduos de risco biológico.
Não requer preparação manual de reagentes.
Efetua autocalibração.
Sinaliza as falhas do dispositivo, do controlo de qualidade e da amostra.
Com capacidade de conexão com as redes de informação dos laboratórios/hospitais.
Funciona em vários ambientes, incluindo no exterior.
Tolera as vibrações e as mudanças de humidade e temperatura do ar.

### 2.3.2 Futuro dos dispositivos POCT na medicina

Atualmente, os dispositivos POCT utilizados pelo utente servem principalmente para monitorizar doenças crónicas como a diabetes e o INR. No entanto, o aparecimento de novos testes permitiria uma “medicina personalizada”, em que doenças crónicas como a arteriosclerose e a diabetes (que só são determinadas depois de o utente demonstrar sintomas clínicos) poderiam ser diagnosticadas mais cedo do que com os exames clínicos tradicionais. Assim, quando os valores das análises ultrapassassem os valores padrão, estes seriam avaliados por um serviço de saúde que pudesse intervir, de

forma a definir estratégias terapêuticas específicas para aquele paciente, prolongando assim a sua vida (Luppa *et al.*, 2011).

**Figura 12 - Medicina preventiva através da detecção precoce de doenças crónicas com uso de métodos simples de POCT (adaptada de Luppa *et al.*, 2011, p. 896)**



Os dispositivos POCT são principalmente utilizados em locais de cuidados de saúde. No entanto, podem ser utilizados em outros contextos, como é o caso dos veículos de emergência (como ambulâncias e helicópteros), na medicina desportiva ou em desportos de competição, em situações de catástrofe ou de surtos epidémicos, em áreas remotas (como países do terceiro mundo), em contextos militares, nas farmácias, nas prisões, na medicina alternativa, nos lares da terceira idade, na medicina veterinária, em ginásios e nas casas dos próprios pacientes. Embora o equipamento disponível seja ainda limitado em muitos casos, prevê-se que a aceitação destes dispositivos venha a aumentar num futuro próximo, levando a novos desenvolvimentos tecnológicos nestas áreas (Luppa *et al.*, 2011).

1 - Métodos qualitativos em dispositivos POCT utilizando tiras-teste:

Existe uma aplicação deste método que consiste em identificar drogas de abuso como anfetaminas, benzodiazepinas, canábis, cocaína e opiáceos, através de uma amostra de saliva, de suor ou de sangue do sujeito. Chama-se “the DrugWipe”, da empresa Securetec AG, Brunntal, Alemanha (Luppa *et al.*, 2011).

2 - Analisadores descartáveis:

- *EPOC SmartCard* da Epocal - Este sistema utiliza um formato fino, semelhante a um cartão de crédito, que contém os biossensores e microfluidos necessários para a medição de sangue, gases sanguíneos,



eletrólitos, lactatos e hematócrito, proporcionando resultados em 30 segundos.

- *4 Cast-chip & Reader* da Amic - Este produto apresenta-se como um chip micro-estruturado que assume a forma de uma lamela de microscópio. Permite a avaliação de parâmetros como o cTnI, NT-proBNP, CRP e TSH.
- Analisador de HbA1c *In2It* da BioRad. Este equipamento processa cromatografia de afinidade ao boronato aplicada a HbA1c num dispositivo muito pequeno, para a determinação de hemoglobina glicosilada (Luppa *et al.*, 2011; Ramos, Muñoz, Castillo & Armada, 2009).
- Analisador *Afinion AS100* da Axis-Shield - Este instrumento utiliza cartuchos para a determinação de HbA1c, da relação albumina/creatina (ACR) e de CRP por refletometria. Utiliza amostras de sangue, plasma e urina.
- *Magnotech* da Philips - Esta máquina realiza reações imunológicas usando nanopartículas magnetizáveis. As partículas são marcadas com anticorpos e expostas a um campo magnético. Espera-se que este instrumento detete múltiplos analitos, como é o caso dos marcadores cardíacos, da hormona da paratiroide (PTH) e dos parâmetros de septicemia.
- Vivacta (em Sittingbourne) - Esta empresa está a desenvolver uma nova tecnologia que gera e deteta sinais. Este dispositivo POCT utiliza uma película feita de fluoreto de polivinilo que atua como uma película piroelétrica. Quando a luz de led incide na película, causa uma perturbação térmica que provoca mudanças de sinal. Serve para detetar marcadores cardíacos e hormonas da tiroide.
- *HeArt2* da NanoEnTek - Este dispositivo POCT funciona através de tecnologia de imunoensaio que deteta a fluorescência da reação, permitindo obter o diagnóstico. É principalmente utilizado para marcadores de infarto.
- *DXpress Reader* da LifeSign - Este dispositivo POCT é uma máquina de imunocromatografia rápida. Serve para testes como o cTnI, a mioglobina e a CK-MB.

### 3 - Analisadores POCT de bancada:

- *MICT Benchtop System* da MagnaBioSciences - Trata-se de testes imunocromatográficos magnéticos, para a detecção de nanopartículas num chip de membrana de imunocromatografia lateral. São utilizados para a detecção de marcadores de ataques cardíacos, agentes infecciosos e níveis hormonais.
- *AQT 90 Flex* da Radiometer - Este analisador oferece vários ensaios sanduiche de imunofluorometria para a detecção de troponina 1, CKMB, mioglobina, NTproBNP, CRP, B-HCG e D-dímero (todos eles detetados no plasma de heparina).
- *Eurolyser Smart 546* da Sysmex - Trata-se de um dispositivo POCT com capacidade para analisar CRP, hsCRP, Hb e ferritina. Existe ainda um outro dispositivo maior, chamado *Smart 700/340*, para a medição de parâmetros adicionais.
- *Nano DX* da T2. Biosystems - Este aparelho utiliza a detecção do sinal T2 através de ressonância magnética. Utiliza amostras como o soro, a urina, a saliva ou outros fluidos corporais.
- *Biochip Array Technology* da Randox - Este dispositivo utiliza o método ELISA para testar múltiplos analitos simultaneamente, utilizando um único *biochip* para um único conjunto de reagentes, controlos e calibradores. Atualmente, existem diversos *biochips* disponíveis: cardíacos, para a tiroide, de fertilidade, cerebrais, matrizes de citocinas e de proteína de adesão, para além de duas matrizes para drogas de abuso. Adicionalmente, existem no mercado matrizes para fármacos antimicrobianos, promotores de crescimento e esteroides sintéticos.

### 4 - Analisadores da coagulação do sangue:

- A empresa Dynabyte desenvolveu um novo analisador, designado por *Multiplate*, que utiliza uma tecnologia inovadora. Baseado no princípio da agregometria de impedância, permite a avaliação da função plaquetária no sangue. O dispositivo *Multiplate* utiliza as plaquetas que se agregam no sensor, aumentando a sua resistência elétrica e obtendo assim um diagnóstico específico.

### 5 - Medições contínuas com sistemas POCT:

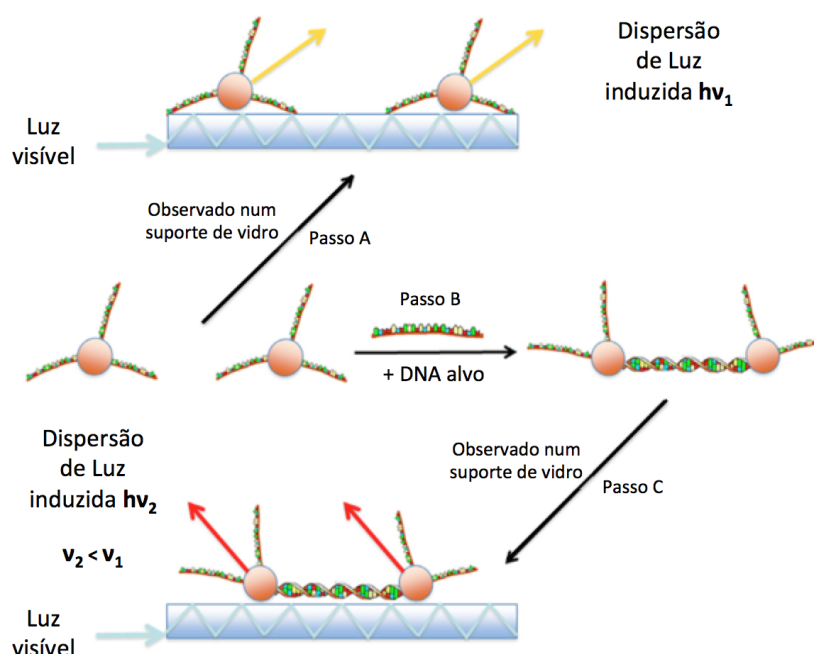
- Os sistemas de microdiálise POCT minimamente invasivos têm sido aceites como o melhor modo de efetuar medições contínuas. Recentemente, o sistema *MicroEye*, da empresa Probe Scientific Ltd., permitiu a monitorização contínua e automática de substâncias na circulação sanguínea, sem retirar sangue do paciente, aplicando em vez disso um cateter de microdiálise intravenosa.

### 6 - Dispositivos POCT baseados em biologia molecular para detetar agentes infecciosos:

Existem atualmente muitas empresas a trabalhar em diferentes técnicas de dispositivos POCT para a amplificação de DNA (por exemplo, para a deteção quantitativa de influenza A ou de estirpes de enterovírus)

- Nanosphere - O sistema *Verigene* utiliza nanopartículas de ouro 50-nm para a deteção de DNA e RNA infeccioso. Esta tecnologia utiliza a mudança das propriedades óticas das nanopartículas de ouro, que ocorre quando duas ou mais dessas nanopartículas se aproximam, dispersando o comprimento da onda de luz no contacto com as partículas, dentro do campo visível, onde é facilmente detetado (Luppa *et al.*, 2011).

**Figura 13 - Princípio da deteção colorimétrica para sequências de ácido nucleico (adaptado de Luppa *et al.*, 2011, p. 895)**



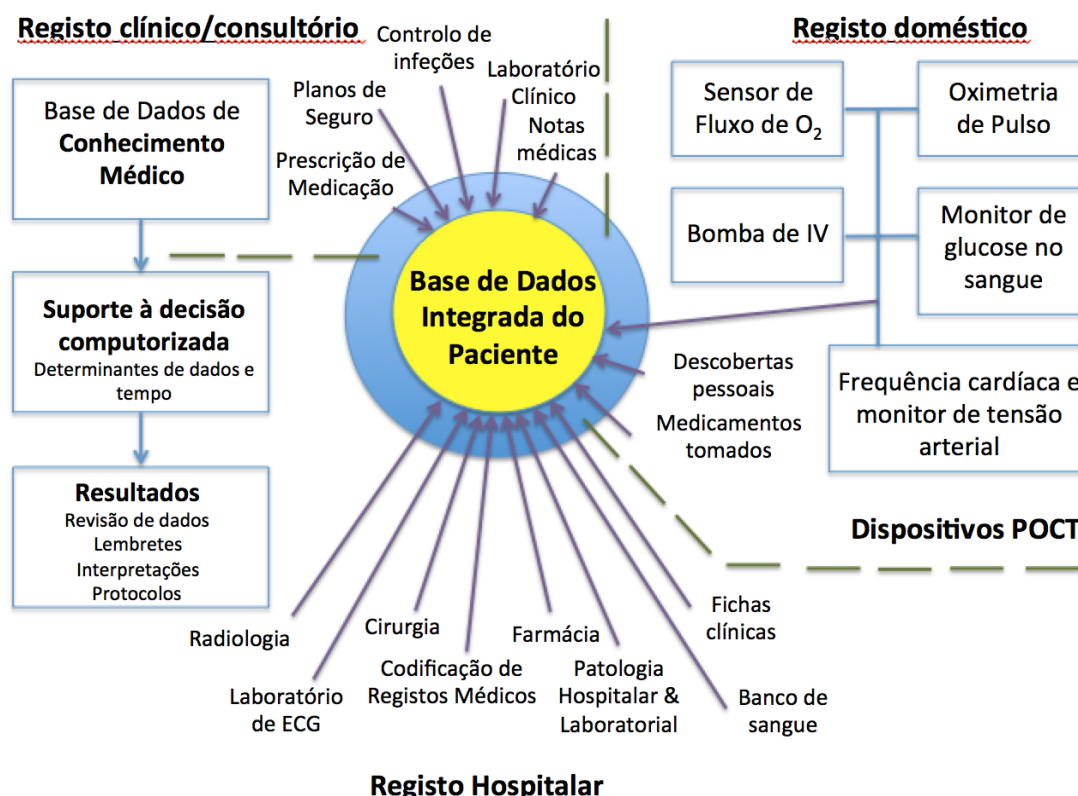
- Enigma - Esta empresa está a trabalhar na próxima geração de sistemas de diagnóstico baseados em PCR, automatizados em tempo real.
- DxNA - Esta empresa está a trabalhar numa tecnologia móvel POCT, designada por *GeneStart*, para a detecção de RT-PCR na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS - *Severe Acute Respiratory Syndrome*) ou na gripe aviária altamente patogénica.
- Idaho Technology - Produziu um sistema designado por *FilmArray*, que utiliza um sistema PCR multiplex automatizado de fácil utilização.
- IQuum - Desenvolveu uma plataforma inovadora de laboratório em tubo, chamada *Liat*, para a detecção e genotipagem de RNA e DNA de vírus e bactérias.

### **2.3.2.1 - Novas tendências para o futuro**

A recolha, registo e comunicação entre as várias formas de análise de dados eletrónicos são essenciais para a compreensão e melhoria dos cuidados de saúde. Um dos principais objetivos da recolha de dados das análises das tecnologias POCT é a automatização dos processos que suportem as decisões terapêuticas. Assim, no futuro, a partir dos dados obtidos dos pacientes através de dispositivos POCT, considerando o seu historial e em conjunto com os conhecimentos dos prestadores de cuidados médicos, será possível ter uma ferramenta precisa, fácil e eficiente de apoio à decisão da terapêutica. A Figura 14, na página seguinte, representa a recolha automatizada de dados de três fontes diferentes para apoiar uma decisão clínica computadorizada, de modo a melhorar os cuidados de saúde de cada paciente (Price & Kricka, 2007).

É possível prever a chegada ao mercado de novos instrumentos analíticos num futuro próximo. Estes deverão poder comunicar via tecnologia sem fios e ser construídos em sistemas miniaturizados. Adicionalmente, existe uma tendência para a paralelização. Ou seja, tecnologia capaz de fazer múltiplas medições simultaneamente, permitindo que as análises se tornem mais rápidas e com melhor relação custo-efetividade (Luppa *et al.*, 2011).

**Figura 14 - Diagrama de blocos conceptual que representa um registo de saúde eletrónico, que recolhe dados através de 3 fontes (adaptado de Price & Kricka, 2007, p. 1669)**



### **Novos parâmetros em desenvolvimento:**

**Smartphones** - Estão a ser desenvolvidos biossensores baseados em *smartphones* com aplicações e com grande capacidade de distribuição. Estes são também designados por *mHealth* (*mobile health*), prevendo-se uma vasta gama de aplicações médicas, como é o caso dos locais POCT e durante o tratamento ou acompanhamento durante a vida do paciente (Luppa *et al.*, 2016). Trata-se de um método simples, barato, não-invasivo e que, por poder ser utilizado em *smartphones*, consegue ter grande versatilidade de análise dos diversos analitos. No entanto, a utilização destes biossensores em *smartphones* ainda sofre de uma fraca capacidade de reprodutibilidade dos ensaios (Calabria *et al.*, 2017).

**Laboratório num chip (LOC – lab on a chip)** - Está a ser desenvolvido um dispositivo miniaturizado que permite realizar a captura, manipulação celular e separação de espécies biológicas, determinando a sua concentração, enumeração e caracterização. Esta plataforma funciona com base nas características físicas intrínsecas das biomoléculas (por exemplo, o tamanho e a polarizabilidade). A sua maior vantagem

está no custo sem precedentes de 1 centavo de dólar por cada diagnóstico clínico, além de poder ser utilizado em menos passos e por profissionais não-especializados. Este dispositivo poderá ser utilizado em locais POCT, principalmente em países pobres em desenvolvimento e com poucos recursos, com um setor de saúde modesto, sendo de importância crítica no diagnóstico de doenças como a malária, a tuberculose, o HIV, a diabetes, as doenças sanguíneas, da função do fígado e rins e doenças transmitidas sexualmente, assim como problemas relacionados com a coagulação sanguínea, cancro, entre outras (Esfandyarpour *et al.*, 2017; Kehrer & James, 2016). Estas plataformas LOC usam vários modos de detecção dentro de dispositivos microfluidos: detecção eletroquímica para medir alterações de condutância/resistência da superfície do eletrodo, detecção mecânica para detetar variações da frequência da ressonância ou tensão superficial do sensor e detecção ótica para revelar variações da intensidade da luz ou do índice de refração. No entanto, estes dispositivos de diagnóstico LOC ainda não foram muito comercializados, à exceção do “FREND PSA”, ensaio quantitativo para o antigénio específico da próstata (PSA) da empresa coreana NanoEnTek Inc. (Luppa *et al.*, 2016).

**Chip planar** - Este conceito de TAS (*Total Analysis Systems*) tenta incluir num só chip diferentes técnicas de análise. Esta tecnologia abriu caminho para a miniaturização e para o desenvolvimento de microfluidos que, quando aplicados aos nanomateriais, conseguem promover otimização dos imunoensaios em termos de velocidade, sensibilidade e especificidade. Esta será uma tendência orientada para o futuro (Sakamoto *et al.*, 2014). Este género de conceito é revolucionário porque oferece vantagens em países em desenvolvimento devido ao baixo custo e à facilidade de utilização e de obtenção de diagnóstico (Luppa *et al.*, 2016).

**Imunoensaios** - Gordon e Michel (2012) fizeram uma estimativa de quais as tecnologias que serão utilizadas em imunoensaios num futuro próximo, apresentando como métodos POCT de próxima geração os biossensores óticos e eletroquímicos, as técnicas de magnetorresistência e os prós e contras para os LFA.

**Análises multiplex** - Este género de análises é relevante para a detecção simultânea de múltiplos *microarrays* de DNA e proteínas num único teste. Estes testes baseiam-se em reações de ácidos nucleicos (com moléculas de DNA/RNA numa tira) e anticorpos (em formato de complexos imunológicos) de forma a quantificar o produto final do teste multiplex. A leitura dos resultados é feita através de técnicas de fluorescência, de quimioluminescência, eletroquímicas e também com dispositivos

microfluidos. A automatização destes dispositivos para análises multiplex poderá ser muito útil no diagnóstico de doenças infecciosas e autoimunes, representando assim mais um passo para a aplicação desta tecnologia em dispositivos POCT (Luppa *et al.*, 2016).

Adicionalmente, é necessário estabelecer novos parâmetros utilizados em dispositivos POCT, para diferentes diagnósticos clínicos. Nomeadamente, existe elevada necessidade clínica de marcadores para a lesão renal aguda, de indicadores para a deteção de lesões musculoesqueléticas na medicina desportiva, de testes genéticos, de deteção multiplex de patogénicos em situações de septicemia, de ruptura de aneurisma iminente da aorta abdominal ou torácica, de pré-eclampsia e de trombose aguda, tal como indicado na Tabela 9. A rápida identificação dos micro-organismos responsáveis por várias doenças infecciosas facilita o diagnóstico e permite administrar um tratamento antibiótico adequado, diminuindo assim a ocorrência de resistências, evitando a propagação dos micro-organismos e diminuindo igualmente a morbilidade e mortalidade da população (Luppa *et al.*, 2016).

**Tabela 9 - Testes emergentes futuros (tabela a partir de Kehrer & James, 2016, p. 7)**

<b>Testes emergentes e futuros:</b>
Hemograma completo
Contagem de glóbulos brancos
Algoritmos de coagulação para transfusão
Função plaquetária
Microbiologia – surtos, epidemias, MRSA
Testes endócrinos para orientar a terapia cirúrgica: Hormona paratiroideia ACTH; Gastrina; Hormona de crescimento; Testosterona; Marcadores de septicemia; Marcadores de enfarte; Marcadores tumorais; Testes de DNA

Por outro lado, os marcadores tumorais são frequentemente descritos na literatura científica como áreas possíveis para desenvolvimento de POCT. No entanto, não devem ser tomadas decisões terapêuticas imediatas após a obtenção de resultados de um dispositivo POCT oncológico. Nos pacientes oncológicos, este tipo de marcadores não exige um tempo crítico curto e, dada a instabilidade genética dos tumores, os resultados devem ser interpretados com cautela. Para além disso, é necessário evitar a ansiedade desnecessária ou a falsa segurança, pois a oncologia exige

várias análises clínicas e radiológicas para obter resultados confiáveis (Luppa *et al.*, 2016).

Atualmente, nos países industrializados, a saúde tornou-se uma parte mais integrante da vida do quotidiano, existindo maior ênfase nas atividades de bem-estar e prevenção. Assim, os consumidores estão à procura de testes que avaliem a sua saúde individual não tanto como pacientes, mas mais como consumidores (os chamados *direct to consumer testing* ou DCT). Estes testes são muitas vezes dispositivos de *fitness* (que também são considerados como testes POCT), que tomam a forma de medidores de atividade, relógios inteligentes ou pulseiras, permitindo aos consumidores medir vários aspetos da vida diária e obter informações de forma a definir objetivos, sendo que alguns deles têm a capacidade de medir parâmetros clínicos (Greenhalgh & Wessely, 2004; Swan, 2009). Este potencial tem vindo a ser explorado por aplicações em *smartphones*, de forma a coletar dados e promover comportamentos mais saudáveis. Desta forma, os fabricantes estão cada vez mais a disponibilizar produtos POCT diretamente aos consumidores, o que poderá afetar o comércio farmacêutico (Kehrer & James, 2016).

### **2.3.3 - Importância dos dispositivos POCT nas farmácias**

Os dispositivos POCT representam hoje em dia um volume de negócios anual de 3.5 mil milhões de euros na Europa, sendo o setor dos cuidados ambulatoriais (principalmente, os cuidados com a diabetes) o responsável pela maior parte deste valor (Luppa *et al.*, 2016). Promovida pelas farmácias e pelos serviços farmacêuticos, está em curso uma crescente procura de testes diretos para consumidores nos países industrializados, onde o sujeito não é mais um paciente, mas sim um consumidor.

A comunidade farmacêutica tem normalmente um impacto positivo nos locais de cuidados de saúde, pois tem com frequência contacto mais próximo com o paciente, acompanhando o seu tratamento, a progressão do estado da doença e aconselhando-o a fazer análises (muitas vezes utilizando um dispositivo POCT) para a gestão de doenças crónicas. Os farmacêuticos também são capazes de aconselhar quando a medicação parece ser desnecessária ou imprópria e orientar os pacientes no sentido de terem uma vida mais saudável (Lippi *et al.*, 2010).



As farmácias que pretendam utilizar dispositivos POCT deverão obedecer a normas que garantam um ambiente de trabalho seguro para os profissionais de saúde. Estas normas descrevem protocolos fundamentais para minimizar o risco de exposição do farmacêutico ao sangue e outros materiais infecciosos, incluindo o uso de equipamento de proteção individual (luvas, máscara, vestuário protetor, etc.), assim como a definição de práticas de trabalho que previnam acidentes por picada (manuseamento de agulhas) e respetivo protocolo pós-exposição para essas situações (Kehrer & James, 2016).

A maior parte dos testes realizados em POCT são efetuados fora do contexto laboratorial, sendo requisitados pelo médico, pelo paciente ou pelo profissional de saúde, como é o caso do farmacêutico. Estes testes são muitas vezes feitos excessiva e inapropriadamente, sem grande controlo nos cuidados pré-analíticos. Isto pode levar a uma grande variabilidade de resultados e à sua má interpretação (Lippi *et al.*, 2010).

Para evitar erros na interpretação dos resultados, é necessário seguir alguns passos pré-analíticos:

Identificar o paciente – Uma forma de evitar erros na identificação dos pacientes é a automatização dos sistemas de identificação, tais como sejam os códigos de barras e a identificação biométrica do paciente. Outra forma é a existência de duas fontes de identificação do paciente durante a recolha da amostra, rotulando-a imediatamente a seguir.

Recolha da amostra – A recolha da amostra para análise deve ser considerada em função do seu tipo, qualidade e volume. Por exemplo, se se trata de sangue venoso ou capilar, se existe hemólise ou se o volume da amostra é insuficiente.

Variabilidade biológica do paciente - Por exemplo, o género, a idade e a raça do paciente, se está em jejum, se está a tomar medicação, etc.

Para além dos acima citados, considera-se ainda que as características do local são igualmente importantes (por exemplo, temperatura ou humidade), assim como a pessoa que recolhe a amostra.

No que diz respeito aos resultados das análises das amostras, verifica-se que os laboratórios têm geralmente resultados mais precisos do que as farmácias. Isto deve-se a vários fatores, tais como sejam o uso impróprio dos dispositivos POCT na farmácia, assim como o tipo de formação inicial e periódica dos profissionais que trabalham nas farmácias, que deve garantir a qualidade e segurança dos pacientes. Deve também ser tomada em conta a falta de conhecimento por parte dos profissionais de farmácia

relativamente às características dos testes de rastreio, na identificação correta de falsos positivos e falsos negativos. Além disso, o farmacêutico deveria ter o papel de educar o paciente no sentido de lhe permitir fazer a interpretação dos seus resultados, dando-lhe a sua opinião profissional e, caso os resultados sejam fora do normal, encaminhá-lo para um médico.

De forma a evitar erros na avaliação dos resultados, os profissionais deveriam consultar com frequência as instruções dos dispositivos, verificando se houve alterações. Além disso, os dispositivos POCT devem ser construídos com materiais de qualidade, possuindo um sistema de controlo de qualidade que permita obter resultados fidedignos e impeça de mostrar os resultados sempre que o teste seja executado inapropriadamente (Lippi *et al.*, 2010).

Apesar de os dispositivos POCT serem geralmente mais rápidos na execução das análises e a providenciar os resultados, muitos dos problemas pós-analíticos são semelhantes aos dos laboratórios, pois baseiam-se em erros das máquinas ou da transmissão da informação pelo profissional. Alguns dos resultados não são documentados adequadamente, de forma a fazerem parte da decisão terapêutica, existindo perda de informação ou falha na verificação dos resultados e preservação destes (Lippi *et al.*, 2010).

### **2.3.3.1 - Dispositivos POCT utilizados nas farmácias – tendências para o futuro**

Os POCT são locais de atendimento ao paciente onde são realizados testes em dispositivos POCT tipo-kit, capazes de medir parâmetros comuns como a glicose no sangue, as cetonas na urina e os testes de gravidez. Adicionalmente, têm sido feitas novas pesquisas focadas na inovação e implementação de novos parâmetros em dispositivos POCT (tais como perfis enzimáticos cardíacos, composição de gases sanguíneos, eletrólitos, presença de entidades infecciosas como *influenza*, HIV, hepatite C e *streptococcus*), sendo já utilizados por profissionais qualificados nos hospitais, clínicas e outros ambientes profissionais de saúde, incluindo farmácias. É importante que os farmacêuticos conheçam a mecânica destes dispositivos e do seu tratamento de dados, de forma a serem capazes de transmitir a informação aos pacientes e a outros prestadores de cuidados de saúde (Kehrer & James, 2016).

A medição dos biomarcadores em dispositivos POCT é efetuada de forma a diminuir o tempo de análise dos resultados, a contribuir para o diagnóstico precoce e a permitir um tratamento mais rápido. Estes são fatores que tornam estes dispositivos mais eficientes do que os laboratórios convencionais. Assim sendo, uma vez que estes serviços são prestados nas farmácias, podem ser considerados como uma opção valiosa, tanto para o presente como para o futuro, revelando-se benéficos para os pacientes, para o Sistema Nacional de Saúde e para as farmácias. Por outro lado, é necessário estabelecer bem o papel dos dispositivos POCT na farmácia, evitando a sua implementação desregulada e generalizada, uma vez que são necessários para o diagnóstico e monitorização de doenças, mas também porque podem ser adjuvantes na triagem (Lippi *et al.*, 2010).

De forma a considerar os dispositivos POCT que deveriam ser utilizados em locais POCT (nomeadamente, nas farmácias), é importante considerar o seu custo-benefício considerando a vertente económica e respetivas razões clínicas (Lippi *et al.*, 2010).

No entanto, apesar de os testes em si serem vistos como fonte de receita, verifica-se que o maior potencial de receita poderia ser, por exemplo, organizar bases de dados que poderiam ser vendidas a empresas farmacêuticas interessadas no desenvolvimento de novos produtos. É o caso, nomeadamente, dos dados sobre a variabilidade genética da população, na área da genética (Hohmeier, McDonough & Wang, 2016).

Atualmente, verifica-se uma tendência para a utilização exagerada dos dispositivos POCT, provavelmente devido à ideia de que estes têm o potencial de diagnosticar e tratar o doente mais cedo, reduzindo os custos totais dos cuidados de saúde a longo prazo. No entanto, na análise dos custos, deve ser considerado também o custo do teste por doente comparativamente aos procedimentos laboratoriais normais. Verifica-se que o custo dos dispositivos POCT é muito maior para os serviços de cuidados de saúde, em comparação com os custos dos laboratórios. Por outro lado, a diminuição da utilização dos sistemas de cuidados de saúde pelos utentes tem a compensação de permitir a gestão dos resultados das análises pelo próprio paciente e a consequente melhoria das suas patologias.

No caso das farmácias, os serviços POCT devem ser escolhidos considerando as características demográficas dos pacientes ou a prevalência das doenças. Desta forma,

podem verificar-se as necessidades da população, assim como as da farmácia (Lippi *et al.*, 2010).

O desenvolvimento do mercado dos dispositivos POCT centrou-se sobretudo em torno dos hospitais (embora também das clínicas, centros de saúde e consultórios médicos), onde é possível agir rapidamente a partir dos resultados obtidos das análises. Apesar da utilidade clínica e da solicitação por parte dos consumidores, a implementação de dispositivos POCT nas farmácias permanece modesta. Isto deve-se a diversos fatores: o trabalho do farmacêutico ao balcão (que exige celeridade no atendimento), as exigências dos pacientes e as condições necessárias específicas que só se conseguem em contexto hospitalar, tais como sejam as barreiras legais e logísticas para revelar informações confidenciais ao utente. Ainda assim, as farmácias demonstram o seu impacto no setor da saúde, ao tratarem doenças agudas infecciosas, tais com a gripe e faringite por estreptococos, através da colaboração legal entre prescritores e farmacêuticos (Hohmeier *et al.*, 2016).

Um modelo designado por “*permissionless innovation in practice*” (inovação sem permissão na prática clínica) tem estado a ser divulgado de forma a envolver mais os farmacêuticos na utilização de tecnologias POCT e sem tantas restrições. Isto poderá permitir que os farmacêuticos peçam análises laboratoriais sem recorrer a autoridades adicionais. Um exemplo deste género de modelo está na possibilidade de efetuar o teste do HIV através de uma tira de sangue capilar em farmácias comunitárias (Weidle *et al.*, 2014). Exemplos adicionais podem ser constatados na monitorização da função renal através da creatina, na terapêutica de manutenção da diabetes e ajuste da dose terapêutica em farmácias comunitárias com a autorização do médico responsável (Geerts *et al.*, 2013; Kehrer & James, 2016).

Embora os médicos tomem geralmente decisões clínicas em função dos resultados dos testes que solicitam, avaliam e interpretam, a rápida expansão dos POCT poderá comprometer a capacidade destes médicos para avaliar todos os resultados dos testes efetuados. Os farmacêuticos poderão, assim, representar uma eventual alternativa, já que são o primeiro ponto de contacto ao fornecerem os kits e disponibilizarem auxílio na interpretação inicial dos resultados e ações a tomar, quer aconselhando diretamente o paciente, quer encaminhando-o para os serviços de cuidados de saúde adequados (Kehrer & James, 2016).

Relativamente ao contexto nacional, o Infarmed estabelece quais os dispositivos médicos que podem ser utilizados nas farmácias portuguesas, disponibilizando publicamente no seu sítio um resumo dessa informação<sup>1</sup>.

Os farmacêuticos não são tipicamente os profissionais que fornecem o diagnóstico final nos cuidados de saúde. Um dos obstáculos à utilização dos dispositivos POCT atualmente disponíveis em farmácias é o facto de muitos destes dispositivos serem pouco integráveis no funcionamento normal das farmácias. Para além disto, a impossibilidade de um farmacêutico efetuar prescrições, mesmo havendo disponíveis os dispositivos POCT para o diagnóstico, também limita a utilidade da existência destas máquinas. Assim, apesar de a indústria considerar que existem grandes possibilidades de comercialização de dispositivos POCT nas farmácias, ainda existem muitas barreiras a ser superadas (Hohmeier *et al.*, 2016).

---

<sup>1</sup> Disponível em linha: [www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos\\_medicos\\_farmacia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia), consultada em 26 de Maio de 2017 (ver Anexo).

### **3. Conclusões**

Vivemos atualmente num mundo em permanente desenvolvimento, em que novas tecnologias estão a ser constantemente exploradas. Por outro lado, os dispositivos médicos têm ganho um destacado relevo, afetando milhares de pessoas. Neste contexto, e devido à crescente utilização dos dispositivos POCT no setor da saúde, a indústria farmacêutica tem apostado na pesquisa de novas tecnologias, com o objetivo de inovar e aperfeiçoar os dispositivos médicos *in vitro* existentes e, ao mesmo tempo, promover o desenvolvimento de novos e melhores dispositivos, representando atualmente um mercado de milhões de milhões de euros.

Uma vez que os dispositivos POCT são considerados dispositivos médicos, têm ganho bastante atenção por parte da comunidade científica. Por um lado, vieram melhorar muito a qualidade dos serviços de saúde prestados, devido à celeridade do atendimento e obtenção de diagnósticos junto ao paciente. Por outro lado, trata-se de aparelhos que apresentam muitas potencialidades, nomeadamente as resultantes dos esforços recentes para incorporar num único dispositivo a possibilidade de avaliar vários parâmetros simultaneamente e num curto espaço de tempo, encurtando vários passos no processo de diagnóstico, dos quais se destacam o transporte, a conservação da amostra em bom estado até ao laboratório (utilizando métodos tradicionais) e o desenvolvimento dos resultados em tempo útil.

Neste trabalho, foi possível verificar alguns dos muitos dispositivos POCT existentes no mercado, alguns destes portáteis (que cabem na palma da mão). Estes dispositivos foram desenvolvidos para servirem como ferramentas de apoio ao diagnóstico de diversas patologias, tanto em laboratórios, como transportados manualmente por profissionais de saúde em qualquer situação e lugar. Assim, foi igualmente possível verificar as vantagens e desvantagens da utilização destes dispositivos POCT em comparação com os laboratórios tradicionais, nomeadamente no que concerne à localização geográfica da comunidade e ao custo-benefício da sua utilização (os diagnósticos em aparelhos POCT são considerados mais caros do que pelos meios de laboratório tradicional, não compensando a sua utilização individual).

Existindo atualmente a necessidade de se criar um dispositivo de diagnóstico POCT ideal, tem-se revelado como um dos aspetos fundamentais para esse fim a

incorporação, num único dispositivo, da capacidade para avaliar vários parâmetros simultaneamente, com obtenção de um resultado rápido e seguro e com capacidade de guardar os dados obtidos, de forma a compará-los com futuras análises. Adicionalmente, espera-se que estes “dispositivos ideais” comportem um baixo custo de fabrico e manutenção e que sejam indolores (evitando o desconforto para o paciente no momento da recolha da amostra).

Tendencialmente, no futuro, a decisão sobre os diagnósticos e tratamento dos pacientes deverá ser computadorizada, dependente de um conjunto de fatores que incluam o conhecimento do médico, o historial clínico e o registo resultante dos instrumentos POCT, entre outros fatores, permitindo assim sugerir uma terapêutica consequentemente mais adequada.

Existem várias patologias crónicas que acompanham os utentes no decurso do seu ciclo de vida e que, por isso, necessitam de tratamento constante. Ainda que a tecnologia disponível no setor da saúde seja cada vez mais vasta, não consegue ainda abranger as necessidades individuais da totalidade das pessoas, sendo importante o seu acompanhamento em locais POCT (como farmácias, hospitais, centros de saúde, entre outros), assim como a disponibilização de formação que permita aos pacientes a automonitorização, controlo e tratamento das suas próprias patologias em ambulatório.

Em Portugal, existem atualmente muitos dispositivos POCT que não podem ser utilizados em farmácias devido a vários fatores. Entre eles, destacam-se a classificação de risco dos dispositivos, a necessidade de conservação dos reagentes, a formação dos profissionais que manuseiam os aparelhos (assim como possíveis atualizações necessárias para esse manuseamento) e as falhas de qualidade dos próprios instrumentos, que podem conduzir a erros de interpretação. Todos estes fatores, assim como o contexto específico de se tratar de um estabelecimento de comércio, apontam para que as farmácias não devam ser consideradas adequadas para a avaliação e consequente acompanhamento terapêutico de certas patologias mais graves (como é o caso do HIV ou das hepatites).

Apesar de a revisão de literatura constante neste trabalho indicar que, em outros países, já é possível efetuarem-se nas farmácias testes para patologias mais graves (como no caso dos “*permissionless tests*”), cabe às entidades reguladoras portuguesas assegurar que as questões éticas e deontológicas sejam seguidas, para que essa realidade possa ser igualmente possível em Portugal. No entanto, a realização desse potencial exigirá um esforço consciente dos educadores para melhorar o conhecimento dos

estudantes farmacêuticos, assim como o desenvolvimento de oportunidades de formação e atualização profissional para os farmacêuticos que já se encontram a praticar.



## Bibliografia

- Amorim, L. C. A. (2003). O uso dos biomarcadores na avaliação da exposição ocupacional a substâncias químicas. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, 1(2), 124-132.
- Blick, K. E. (2001). The essential role of information management in point-of-care/critical care testing. *Clinica Chimica Acta*, 307(1-2), 159-168. doi: 10.1016/S0009-8981(01)00460-0
- Calabria, D.; Caliceti, C.; Zangheri, M.; Mirasoli, M.; Simoni, P. e Roda, A. (2017). Smartphone-based enzymatic biosensor for oral fluid L-lactate detection in one minute using confined multilayer paper reflectometry. *Biosensors and Bioelectronics*, 94, 124–130. doi: 10.1016/j.bios.2017.02.053
- Campana, G. A. e Oplustil, C. P. (2011). Conceitos de automação na medicina laboratorial: revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(2), 119-127. doi: 10.1590/S1676-24442011000200005
- Choi, J-H.; Lee, J. e Oh, B-K. (2016). Nanomaterial-based *in vitro* analytical system for diagnosis and therapy in microfluidic device. *BioChip Journal*, 10(4), 331–345. doi: 10.1007/s13206-016-0409-z
- Craw, P. e Balachandran, W. (2012). Isothermal nucleic acid amplification technologies for point-of-care diagnostics: a critical review. *Lab on a Chip*, 12(14), 2469-86. doi: 10.1039/c2lc40100b
- Decreto-Lei n.º 111/2004, de 12 de maio (2004). Regime jurídico do licenciamento dos laboratórios (Segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 217/99, de 15 de junho). Diário da República, 1.ª Série-A (111), 2996-3004.
- Decreto-Lei n.º 189/2000 de 12 de agosto (2000). Adota a Diretiva n.º 98/79/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de outubro, relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (publicada no Jornal Oficial das Comunidades Europeias, n.º L 331, de 7 de dezembro de 1998). Diário da República, 1.ª Série (186), 3976-3994.
- Despacho n.º 8835/2001, de 27 de abril (2001). Aprova o Manual de Boas Práticas Laboratoriais. Diário da República, 2.ª Série (98), 7383-7396.

- Esfandyarpour, R.; DiDonato, M. J.; Yang, Y.; Durmus, N. G.; Harris, J. S. e Davis, R. W. (2017). Multifunctional, inexpensive, and reusable nanoparticle-printed biochip for cell manipulation and diagnosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(8), E1306–E1315. doi: 10.1073/pnas.1621318114
- Francis, A. J. e Martin, C. L. (2010) A practical example of PoCT working in the community. *Clinical Biochemist Reviews*, 31(3), 93-97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924129/>
- Geerts, A. F.; De Koning, F. H.; De Vooght, K. M.; Egberts, A. C.; De Smet, P. A. e van Solinge, W. W. (2013). Feasibility of point-of-care creatinine testing in community pharmacy to monitor drug therapy in ambulatory elderly patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(5), 416-422. doi: 10.1111/jcpt.12081
- Gill, J. P. e Shephard, M. D. S. (2010). The conduct of quality control and quality assurance testing for PoCT outside the laboratory. *Clinical Biochemist Reviews*, 31(3), 85-88. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924127/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924127/)
- Goldmeyer, J.; Kong, H. e Tang, W. (2007). Development of a novel one-tube isothermal reverse transcription thermophilic helicase-dependent amplification platform for rapid RNA detection. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 9(5), 639-644. doi: 10.2353/jmoldx.2007.070012
- Gordon, J. e Michel, G. (2012). Discerning trends in multiplex immunoassay technology with potential for resource-limited settings. *Clinical Chemistry*, 58(4), 690-698. doi: 10.1373/clinchem.2011.176503
- Greenhalgh, T. e Wessely, S. (2004). ‘Health for me’: a sociocultural analysis of healthism in the middle classes. *British Medical Bulletin*, 69(1), 197-213. doi: 10.1093/bmb/ldh013
- Hicks, J. M. (2011). Point-of-care testing: Is it a must in pediatrics? *Clinical Biochemistry*, 44(7), 516-517. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.021
- Hohmeier, C. K.; McDonough, S. L. K. e Wang, J. (2016). Co-creation of market expansion in point-of-care testing in the United States: Industry leadership perspectives on the community pharmacy segment. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 13(4), 746–753. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.09.008

- Institute for Environment and Health. (1996). *IEH Report on The use of biomarkers in environmental exposure assessment (Report R5)*. Reino Unido, Leicester: Medical Research Council, IEH, University of Leicester.
- Kehrer, J. P. e James, D. E. (2016). The role of pharmacists and pharmacy education in point-of-care testing. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 80(8), Article 129. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116781/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116781/)
- Lehmann, C. A. (2002). The future of home testing: implications for traditional laboratories. *Clinica Chimica Acta*, 323(1-2) 31-36. doi: 10.1016/S0009-8981(02)00181-X
- Lippi, G.; Plebani, M.; Favalaro, E. J. e Trenti, T. (2010). Laboratory testing in pharmacies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(7), 943-953. doi: 10.1515/CCLM.2010.184
- Lode, P. (2005). Point-of-care immunotesting: approaching the analytical performance of central laboratory methods. *Clinical Biochemistry*, 38(7), 591-606. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.03.008
- Luppa, P. B.; Müller, C.; Schlichtiger, A. e Schlebusch, H. (2011). Point-of-care testing: current techniques and future perspectives. *Trends in Analytical Chemistry*, 30(6), 887-898. doi: 10.1016/j.trac.2011.01.019
- Luppa, P. B.; Bietenbeck, A.; Beaudoin, C. e Giannetti, A. (2016). Clinically relevant analytical techniques, organizational concepts for application and future perspectives of point-of-care testing. *Biotechnology Advances*, 34(3), 139-160. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.01.003
- Nørgaard, B. e Mogensen, C. B. (2012). Blood sample tube transporting system versus point of care technology in an emergency department; effect on time from collection to reporting? A randomised trial. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20(71), publicado em linha. doi: 10.1186/1757-7241-20-71
- Pfäfflin, A. e Schleicher, E. (2009). Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393(5), 1473-1480. doi: 10.1007/s00216-008-2561-3
- Piepenburg, O.; Williams, C. H.; Stemple, D. L. e Armes, N. A. (2006). DNA detection using recombination proteins. *PLoS Biology*, 4(7), e204, 1115-1121. doi: 10.1371/journal.pbio.0040204

- Plebani, M. (2009). Does POCT reduce the risk of error in laboratory testing? *Clinica Chimica Acta*, 404(1), 59-64. doi: 10.1016/j.cca.2009.03.014
- Plebani, M. e Lippi, G. (2010). Focused factories and boutique laboratories. The truth might lie in between. *Clinical Biochemistry*, 43(18), 1484-1485. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.09.001
- Price, C. P. (2000). Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. *Clinical Chemistry*, 46(8), 1041-1050. Disponível em: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/46/8/1041>
- Price, C. P. e Christenson, R. H. (2008). Evaluating new diagnostic technologies: perspectives in the UK and US. *Clinical Chemistry*, 54(9), 1421-1423. doi: 10.1373/clinchem.2008.108217
- Price, C. P. e Kricka, L. J. (2007). Improving healthcare accessibility through point-of-care technologies. *Clinical Chemistry*, 53(9), 1665-1675. doi: 10.1373/clinchem.2006.084707
- Prista, J. e Uva, A. S. (2006). A utilização de indicadores biológicos em saúde ocupacional. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 6, 45-54. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10362/17031>
- Ramos, A. M.; Muñoz, G. C.; Castillo, A. A. e Armada, A. E. (2009). Evaluation of a POCT (point of care testing) assay for haemoglobin A1c. *Laboratorio Clinico*, 2(3), 148-152. doi: 10.1016/j.labcli.2009.04.005
- Sajid, M.; Kawde, A-N. e Daud, M. (2014). Designs, formats and applications of lateral flow assay: a literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 19(6), 689-705. doi: 10.1016/j.jscs.2014.09.001
- Sakamoto, S.; Omagari, K.; Kita, Y.; Mochizuki, Y.; Naito, Y.; Kawata, S. ... Handa, H. (2014). Magnetically promoted rapid immunoreactions using functionalized fluorescent magnetic beads: a proof of principle. *Clinical Chemistry*, 60(4), 610-620. doi: 10.1373/clinchem.2013.211433
- St John, A. (2010). The evidence to support point-of-care testing. *Clinical Biochemist Reviews*, 31(3), 111-119. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924123/>
- Stadlbauer, V.; Wallner, S.; Stojakovic, T. e Smolle, K. H. (2011). Comparison of 3 different multianalyte point-of-care devices during clinical routine on a medical intensive care unit. *Journal of Critical Care*, 26(4), 433.e1-433.e11. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.09.003

- St-Louis, P. (2000). Status of point-of-care testing: promise, realities, and possibilities. *Clinical Biochemistry*, 33(6), 427-440. doi: 10.1016/S0009-9120(00)00138-7
- Stürenburg, E. e Junker, R. (2009). Patientennahe diagnostik in der mikrobiologie: chancen und risiken immunchromatografischer teststreifen / Point-of-care testing in microbiology: the advantages and disadvantages of immunochromatographic test strips. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(4), 48-55. doi: 10.3238/arztebl.2009.0048
- Swan, M. (2009). Emerging patient-driven health care models: an examination of health social networks, consumer personalized medicine and quantified self-tracking. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6(2), 492-525. doi:10.3390/ijerph6020492
- Teles, F. S. R. R.; Tavira, L. A. P. T. e Fonseca, L. J. P. (2010). Biosensors as rapid diagnostic tests for tropical diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 47(3), 139-169. doi: 10.3109/10408363.2010.518405
- Tideman, P.; Simpson, P. e Tirimacco, R. (2010). Integrating PoCT into clinical care. *Clinical Biochemist Reviews*, 31(3), 99-104. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924130/>
- Timbrell, J. A. (1998). Biomarkers in toxicology. *Toxicology*, 129(1), 1-12. doi: 10.1016/S0300-483X(98)00058-4
- Weidle, P. J.; Lecher, S.; Botts, L. W.; Jones, L.; Spach, D. H.; Alvarez, J. ... Thomas, V. (2014). HIV testing in community pharmacies and retail clinics: a model to expand access to screening for HIV infection. *Journal of the American Pharmacists Association*, 54(5), 486-492. doi: 10.1331/JAPhA.2014.14045

## **Anexo**

### **Noções básicas para a identificação e classificação dos dispositivos médicos, vulgarmente dispensados em Farmácia Comunitária**

Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

Disponível em linha: [www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos\\_medicos\\_farmacia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia) (consultada em 26 de Maio de 2017)

O Infarmed, Autoridade Competente nacional na área dos dispositivos médicos, apresenta algumas noções básicas para a identificação e classificação dos dispositivos médicos, vulgarmente dispensados em Farmácia Comunitária.

Atendendo à diretiva dos Dispositivos Médicos 93/92/CEE, transporta para a lei nacional pelo Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico é considerado “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação , incluindo o software destinados pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

1. Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
2. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
3. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
4. Controlo da concepção.

Para a atribuição do estatuto de dispositivo médico e para a sua classificação, considera-se, de acordo com a definição acima referida, o fim a que o fabricante o destina e o meio através do qual é alcançado o principal efeito pretendido.

Os critérios como, os potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo e os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento do

dispositivo, bem como a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano; a invasibilidade no corpo humano e a anatomia afetada pela uso do dispositivo, permitem classificá-los em:

- Dispositivos médicos de classe I, dispositivos de baixo risco;
- Dispositivos médicos de classe IIa e IIb, dispositivos de médio risco, sendo os de classe IIa de baixo médio risco e os de classe IIb de alto médio risco;
- Dispositivos médicos de classe III, dispositivos de alto risco.

Também se encontram disponíveis em Farmácia Comunitária alguns dispositivos médicos para diagnóstico in vitro regulados pela Diretiva 98/79/CE a qual foi transposta para a legislação nacional pelo Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto.

Atendendo ao vasto número de dispositivos médicos existentes no mercado, à frequência da sua dispensa em farmácia Comunitária e ao fato de nos ser frequentemente solicitada uma lista de dispositivos médicos, elaboramos a seguinte informação:

#### Dispositivos Médicos da Classe I

- Dispositivos destinados à recolha de fluídos corporais, como por exemplo:

- Sacos coletores de urina;
- Sacos para ostomia;
- Fraldas e pensos para incontinência.

NOTA: É importante referir que os recipientes para recolha de amostras biológicas para exames de diagnóstico in vitro são considerados dispositivos médicos de diagnóstico in vitro.

- Dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão, como por exemplo:

- Colares cervicais;
- Meias de compressão;
- Pulsos, meias, joelheiras elásticas para fins médicos.

- Dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão, como por exemplo:

- Auxiliares de marcha, cadeiras de rodas;

- Canadianas, muletas;
- Camas de hospital.
- Dispositivos não invasivos
  - Estetoscópio;
  - Pensos oculares;
  - Óculos corretivos, armações.
- Dispositivos destinados a conteúdos temporários ou com função de armazenamento
  - Seringas sem agulha;
  - Colheres especificamente destinadas à administração de medicamentos.
- Dispositivos invasivos de orifícios do corpo de utilização temporária, como por exemplo:
  - Luvas de exame;
  - Irrigadores.
- Dispositivos invasivos utilizados na cavidade oral até à faringe, no canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, como por exemplo:
  - Material de penso para hemorragias nasais;
  - Soluções para irrigação ou lavagem mecânica.
- Dispositivos não invasivos que contactam com a pele lesada e que são utilizados como barreira mecânica, para compressão ou absorção de exsudados, como por exemplo:
  - Algodão hidrófilo;
  - Ligaduras.

#### Dispositivos Médicos da Classe IIa

- Dispositivos que se destinam a controlar o micro ambiente de uma ferida:
  - Compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas;
  - Pensos de gaze na impregnados com medicamentos;
  - Material de penso à base de filmes poliméricos;
  - Adesivos oclusivos para uso tópico.
- Dispositivos invasivos de orifícios do corpo, para utilização a curto prazo:



- Catéteres urinários;
- Pessários vaginais/uretais.
- Dispositivos ativos com função de medição, como por exemplo:
  - Termómetro c/pilha ou outra fonte de energia associada;
  - Medidores de tensão com fonte de energia associada.
- Dispositivos invasivos de orifício do corpo, que se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo:
  - Permutadores de calor e humidade;
  - Irrigadores nasais equipados com motor.
- Dispositivos invasivos de carácter cirúrgico, destinados a utilização temporária:
  - Agulhas das seringas;
  - Lancetas;
  - Luvas cirúrgicas.
- Dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção de dispositivos médicos

#### Dispositivos Médicos da Classe IIb

- Dispositivos que se destinam a ser utilizados principalmente em feridas que tenham fissurado a derme de forma substancial e extensa e onde o processo de cicatrização só se consegue por intervenção secundária, com por exemplo:
  - Material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas;
  - Material de penso para queimaduras graves que atingem a derme e cobrem uma área extensa;
  - Material de penso para feridas de decúbito graves.
- Dispositivos que se destinam à administração de medicamentos:
  - Canetas de insulina.
- Dispositivos utilizados na contraceção e/ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis:
  - Preservativos masculinos;
  - Diafragmas.
- Dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação das lentes de contacto:
  - Soluções de conforto para portadores de lentes de contacto.

### Dispositivos Médicos da Classe III

- Dispositivos que incorporam uma substância medicamentosa e que constituem um único produto não reutilizável e em que a ação da substância é acessória à do dispositivo, com por exemplo:
  - Preservativos com espermicida;
  - Pensos com medicamentos.
- Dispositivos utilizados na contraceção implantáveis ou invasivos de utilização a longo prazo:
  - Dispositivos intrauterinos, que não libertem progestagénios.

### Dispositivos Médicos para Diagnóstico *In Vitro*

- Dispositivos destinados a serem utilizados pelo leigo (para autodiagnóstico), como por exemplo:
  - Teste de gravidez;
  - Equipamento para medição de glicémia;
  - Reagente tiras-teste para determinação da glicemia, glicosúria e cetonúria.
- recipientes para colheita de amostras, esterilizados e não esterilizados:
  - Frasco para colheita de urina asséptica.
  - Frasco para colheita de urina, expectoração, etc.

Importa ainda salientar que:

- Quanto às informações constantes no folheto de instruções e na rotulagem dos referidos dispositivos, devem estar em conformidade com os pontos n.º 6 do art.º 5.º, n.º 2 do art.º 7.º e n.º 13.º do Anexo I do Decreto-Lei nº 145/2009, para os dispositivos médicos e com os pontos n.º 4 do art.º 5, n.º 2 do art.º 7º e o n.º 8 da parte B do Anexo I do Decreto-Lei 189/2000, para os dispositivos médicos para diagnóstico in vitro.